



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama: análisis evolutivo de la respuesta y de la supervivencia. Dos décadas de experiencia del Hospital General Universitario de Alicante.



José Juan Ponce Lorenzo

Directora: Dra. María Pastor Valero

Codirector: Dr. Álvaro Rodríguez-Lescure

Universidad Miguel Hernández de Elche

- 2023 -

La presente Tesis Doctoral, titulada “Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama: análisis evolutivo de la respuesta y de la supervivencia. Dos décadas de experiencia del Hospital General Universitario de Alicante” se presenta bajo la modalidad de **tesis convencional con los siguientes indicios de calidad:**

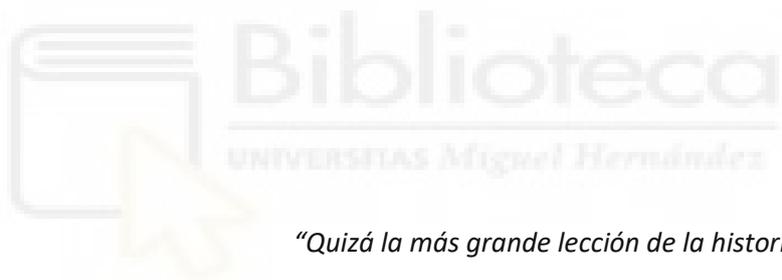
Ponce J, Rodriguez-Lescure A, Delgado S, Ballester H, Pastor-Valero M, Montoyo-Pujol YG, et al. 254P Different patterns of distant recurrence depending on the expression of hormone receptor in breast cancer patients with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol. 2020 Sep;31:S341. DOI 10.1016/j.annonc.2020.08.063

Ponce J, Rodriguez-Lescure A, Delgado S, Peiró G, Pastor-Valero M, Reche M, et al. 255P Predictive factors of distant recurrence disease in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol. 2020 Sep;31:S341–2. DOI 10.1016/j.annonc.2020.08.064

Ponce J, Delgado S, Ballester H, Martín T, Peiró G, Montoyo-Pujol YG, et al. 202P Role of micrometastases in sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Ann Oncol. 2020 Sep;31:S323. DOI 10.1016/j.annonc.2020.08.324

Ponce J, Rodriguez-Lescure A, Peiró G, Aranda F, Niveiro M, Montoyo-Pujol YG, et al. 203P Comparison of two pathologic response evaluation classification after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. DOI Ann Oncol. 2020 Sep;31:S323. DOI 10.1016/j.annonc.2020.08.325

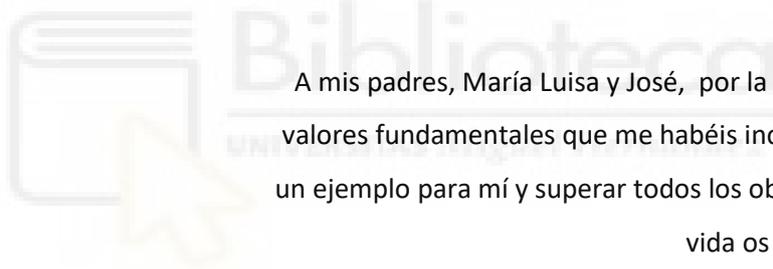
Ponce J, Delgado S, Ballester H, Martín T, Peiro G, Aranda F, et al. 70P Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer in the last 2 decades: Are we improving survival? Retrospective analysis in a single institution. Ann Oncol. 2021 May;32:S51. DOI 10.1016/j.annonc.2021.03.084



*“Quizá la más grande lección de la historia es que nadie
aprendió las lecciones de la historia”*

Aldous Huxley

A Noelia, Chloé y Marc, por todo el tiempo que os he robado y que nunca podré devolver. Sin vuestra infinita paciencia nunca hubiera podido acabarla. Os lo debo todo.



A mis padres, María Luisa y José, por la educación y los valores fundamentales que me habéis inculcado. Por ser un ejemplo para mí y superar todos los obstáculos que la vida os ha presentado.

A mis hermanas, Florencia, María José y Alejandra, por vuestro apoyo, porque sé que siempre vais a estar ahí.

AGRADECIMIENTOS

A Maria Pastor, por tu rigurosidad en el método y por esa presión necesaria que he necesitado para cumplir los objetivos a tiempo. Gracias por la motivación que me has dado.

A Álvaro Rodríguez-Lescure por aceptar dirigir esta tesis, por recibirme en tu casa, por tener esa experiencia y visión especial del cáncer de mama que solo tú puedes tener. Gracias por tu ayuda.

A Tomeu Massutí, jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Alicante, por darme la oportunidad de desarrollarme a nivel profesional con una patología como el cáncer de mama que me ha permitido llevar a cabo esta tesis.

A todos los componentes actuales del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Alicante, Andrés, Ximo, Juan Luis, Ana, Inma, Noe y Lucía, por todas las batallas, por todo lo aprendido juntos. Todos sois parte de esta tesis.

A la unidad de ensayos de oncología, Rosana, Elena, Montse, Yoel, Isabel y en especial Natalia y Jenifer por vuestra inestimable ayuda.

A Rosario, psico-oncóloga, por tu imprescindible labor con nuestras pacientes.

A las “gines”, Horten, Silvia y Tina, por todo el recorrido que llevamos juntos y por el apoyo que siempre me habéis dado.

Al servicio de Anatomía Patológica, en especial Nacho, Gloria y María, por la calidad de vuestro trabajo, imprescindible para el desarrollo de esta tesis. .

A todos los componentes que durante más de 20 años han formado parte del comité de patología mamaria del Hospital General Universitario de Alicante de los servicios de Ginecología, Radiología, Anatomía Patológica, Cirugía Plástica y Oncología Médica. Esta tesis es la culminación de una gran labor de muchos profesionales que han dedicado su vida a lidiar contra una patología tan compleja como es el cáncer de mama.

A Héctor, por tu ayuda gracias a tus impresionantes habilidades en ofimática.

A David y Juanmi, por esa amistad que mantenemos desde la facultad, por esas reuniones interminables, que nunca falten

Je remercie mes professeurs du Lycée Français d'Alicante, qui m'ont formé sur la base de la rigueur scientifique, avec esprit critique, sans dogmes.

Finalmente, a todas las pacientes, a todas las que se trataron, a todas las que lo superaron y a todas las que ya no están. Sin vosotras nada de esto hubiera tenido sentido.

FINANCIACIÓN Y BECAS

Esta tesis no ha requerido financiación ni becas para su realización.



CONTENIDO

ÍNDICE.....	I
ÍNDICE DE TABLAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	X
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	XIII
RESUMEN	XV
ABSTRACT	XVII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD.....	1
1.2. FACTORES DE RIESGO.....	1
1.2.1. Factores familiares, genéticos y hereditarios.....	2
1.2.2. Estrógenos.....	3
1.2.3. Dieta y estilo de vida.....	4
1.2.4. Lesiones benignas de la mama.....	4
1.2.5. Densidad mamaria.....	5
1.2.1. Factores ecológicos.....	5
1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.....	6
1.3.1. Diagnóstico histológico y patológico.....	6
1.3.2. Estadificación.....	8
1.4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA.....	19
1.4.1. Factores epidemiológicos.....	19
1.4.2. Factores anatomopatológicos.....	19
1.4.3. Receptores hormonales y HER2.....	20
1.4.4. Marcadores de proliferación.....	21
1.4.5. Subtipos intrínsecos de cáncer de mama.....	23
1.4.6. Plataformas genómicas.....	26
1.5. TRATAMIENTO.....	30
1.5.1. Cirugía.....	30
1.5.2. Radioterapia.....	35
1.5.3. Tratamiento sistémico.....	38
1.6. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA.....	42
1.6.1. Tratamiento neoadyuvante <i>versus</i> adyuvante. Relación con la supervivencia.....	43
1.6.2. Objetivos y ventajas de la quimioterapia neoadyuvante <i>versus</i> adyuvante.....	46
1.6.3. Evaluación de la respuesta patológica tras tratamiento neoadyuvante.....	47
1.6.4. Factores predictivos de respuesta completa patológica.....	51
1.6.5. Quimioterapia neoadyuvante y subtipos de cáncer de mama.....	53

2.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	59
2.1.	JUSTIFICACIÓN.....	59
2.2.	HIPÓTESIS.....	59
2.3.	OBJETIVOS.....	60
2.3.1.	Objetivo general.....	60
2.3.2.	Objetivos específicos.....	60
3.	METODOLOGÍA.....	61
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	61
3.2.	ÁMBITO.....	61
3.3.	SUJETOS.....	61
3.4.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	62
3.4.1.	Criterios de inclusión.....	62
3.4.2.	Criterios de exclusión.....	62
3.5.	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	62
3.6.	ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	63
3.6.1.	Variables del estudio.....	63
3.6.2.	Análisis estadístico.....	70
3.7.	ASPECTOS ÉTICOS Y FINANCIACIÓN.....	71
4.	RESULTADOS.....	72
4.1.	OBJETIVO ESPECÍFICO Nº1: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLÓGICAS, SOCIODEMOGRÁFICAS Y DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS.	72
4.1.1.	Edad, sexo, factores reproductivos y hormonales, tabaquismo, índice de masa corporal y consejo genético.....	72
4.1.2.	Descripción de las características sociodemográficas.....	76
4.1.3.	Características clínicas y anatomopatológicas al diagnóstico.....	77
4.1.4.	Tratamiento neoadyuvante.....	92
4.1.5.	Descripción del tratamiento quirúrgico.....	98
4.1.6.	Descripción del tratamiento adyuvante.....	101
4.1.7.	Número de pacientes por año del diagnóstico.....	103
4.1.8.	Tiempo de evolución del estudio.....	104
4.1.9.	Relación entre número de pacientes por año del diagnóstico y tiempo de evolución del estudio.....	104
4.2.	OBJETIVO ESPECÍFICO Nº2: RESULTADOS EN TÉRMINOS DE RESPUESTA PATOLOGICA Y SUPERVIVENCIA DEL GLOBAL DE LAS PACIENTES.....	106
4.2.1.	Respuestas patológicas del global de las pacientes.....	106
4.2.2.	Respuesta patológica completa en mama y axila (ypT0/is ypN0).....	107
4.2.3.	Respuesta patológica en mama (ypT0/is).....	107
4.2.4.	Métodos de clasificación de respuesta patológica.....	108

4.2.5.	Tipos de eventos y situación en último control.	109
4.2.6.	Análisis de supervivencia para el global de las pacientes.	114
4.3.	RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO Nº3: ANALIZAR LA RELACIÓN ENTRE RESPUESTA PATOLÓGICA Y SUPERVIVENCIA.	116
4.3.1.	Impacto de la respuesta completa patológica en la supervivencia.....	116
4.3.2.	Impacto de los grados de respuesta en la supervivencia.....	119
4.4.	RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO Nº4: ANALIZAR FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA.	126
4.4.1.	Factores predictivos de respuesta completa patológica.....	126
4.4.2.	Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis multivariante.	131
4.4.3.	Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis multivariante incluyendo la variable tratamiento antiHER2 (solo en tumores HER2+).	134
4.4.4.	Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis de variables cuantitativas continuas. Prueba U de <i>Mann-Whitney</i>	135
4.5.	RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO Nº5: ANALIZAR FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.	141
4.5.1.	Análisis univariante. Relación entre variables cualitativas y supervivencia libre de evento.....	141
4.5.2.	Análisis multivariante. Relación entre variables categóricas (clínico-patológicas al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento neoadyuvante) con significación estadística en el análisis univariante y supervivencia libre de evento.	149
4.5.3.	Análisis multivariante solo para tumores HER2+.	151
4.5.4.	Análisis multivariante solo para tumores triple negativo.	152
4.5.5.	Análisis multivariante. Relación entre sistemas de clasificación de grados de respuesta y supervivencia libre de evento. Comparación entre método Miller-Payne y Residual Cancer Burden.....	153
4.5.6.	Análisis multivariante. Comparación entre Residual Cancer Burden, tamaño tumoral en la pieza quirúrgica ypT y afectación ganglionar en la pieza quirúrgica ypN para supervivencia libre de evento.....	154
4.5.7.	Características clínico-patológicas al diagnóstico. Variables cuantitativas. Correlación de <i>Spearman</i> con la supervivencia libre de evento.	156
4.6.	RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO Nº6: ANALIZAR LA RESPUESTA PATOLÓGICA SEGÚN LA EVOLUCIÓN TEMPORAL.	158
4.6.1.	Diferencias en tasas de respuesta completa patológica entre diferentes cohortes temporales, según grupos periodo.....	158
4.6.2.	Relación entre la respuesta completa patológica y la variable tiempo de evolución del estudio.....	159
4.6.3.	Relación entre tamaño tumoral en pieza quirúrgica (ypT) y la variable tiempo de evolución del estudio.....	161
4.6.4.	Diferencias en grados de respuesta patológica según grupos periodo.	162
4.7.	RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO Nº7: ANALIZAR DIFERENCIAS EN SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO ENTRE DIFERENTES COHORTES TEMPORALES.	164
4.7.1.	Mediana de seguimiento de cada grupo periodo.	164

4.7.2.	Tipo de eventos para cada grupo periodo.	164
4.7.3.	Supervivencia libre de evento según grupos periodo.	165
4.7.4.	Supervivencia libre de enfermedad a distancia según periodos.	167
4.8.	RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO Nº8: DESCRIBIR EL CAMBIO EN LA SELECCIÓN DE LAS PACIENTES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE A LO LARGO DEL TIEMPO.	168
4.8.1.	Características clínico-patológicas según tiempo de evolución del estudio. Variables cualitativas. Prueba de <i>Kruskal-Wallis</i> y U de <i>Mann-Whitney</i>	168
4.8.2.	Características clínico-patológicas al diagnóstico según grupos periodo. Variables cualitativas.	174
4.8.3.	Características clínico-patológicas al diagnóstico. Variables cuantitativas. Correlacion de <i>Spearman</i> con la variable tiempo de evolución del estudio.	185
4.8.4.	Características clínico-patológicas al diagnóstico. Variables categóricas. Relación con el tiempo de evolución del estudio. Prueba U de <i>Mann-Whitney</i>	188
4.9.	RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO Nº9: DESCRIBIR EL CAMBIO EN LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO APLICADOS A LO LARGO DEL TIEMPO.	193
4.9.1.	Tratamientos recibidos y tiempo de evolución del estudio.	193
4.9.2.	Tratamientos recibidos según grupos periodo.	197
5.	DISCUSION.	207
5.1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.	207
5.2.	RESPUESTA PATOLÓGICA Y SUPERVIVENCIA DEL GLOBAL DE PACIENTES.	208
5.3.	RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA PATOLÓGICA Y SUPERVIVENCIA.	210
5.4.	FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA.	211
5.5.	FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA.	212
5.6.	EVOLUCIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN EL TIEMPO.	213
5.7.	EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN EL TIEMPO.	214
5.8.	CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES A LO LARGO DEL TIEMPO.	214
5.9.	CAMBIOS EN LOS TRATAMIENTOS APLICADOS A LO LARGO DEL TIEMPO.	215
6.	CONCLUSIONES.	216
6.1.	CONCLUSIÓN GENERAL.	216
6.2.	CONCLUSIONES ESPECÍFICAS.	216
7.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS.	218
7.1.	LIMITACIONES.	218
7.2.	FORTALEZAS.	218
8.	RECOMENDACIONES FUTURAS.	219
9.	BIBLIOGRAFÍA.	220
10.	ANEXOS.	244
10.1.	INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE.	244

10.2. INDICIOS DE CALIDAD..... 245



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de selección para estudio del CMOH en las UCG.....	3
Tabla 2. Clasificación histológica según la 4ª edición de “ <i>The World Health Organization</i> ”	7
Tabla 3. Definición del Tumor Primario (T) – Clínico y Patológico	8
Tabla 4. Definición de Ganglios Linfáticos Regionales – Clínico (cN)	9
Tabla 5. Definición de Ganglios Linfáticos Regionales – Patológico (pN)	10
Tabla 6. Definición de Metástasis a Distancia (M)	11
Tabla 7. AJCC Estadio Anatómico 8ª edición	11
Tabla 8. <i>Clinical Prognostic Stage</i>	13
Tabla 9. <i>Pathologic Prognostic Stage</i>	16
Tabla 10. Perfil genómico y <i>Pathologic Prognostic Stage</i>	18
Tabla 11. Clasificación subrogada de los subtipos intrínsecos <i>St Gallen 2015</i>	25
Tabla 12. Definición subrogada de Luminal A y B. Clasificación de <i>Maisonneuve</i>	26
Tabla 13. Principales plataformas genómicas en cáncer de mama.	29
Tabla 14. Indicaciones de mastectomía	33
Tabla 15. Indicaciones de irradiación parcial acelerada de la mama.....	36
Tabla 16. Criterios para indicación de RT tras cirugía radical.	37
Tabla 17. Estudios, metaanálisis y revisiones que compararon el mismo esquema de quimioterapia administrado antes o después de la cirugía.	45
Tabla 18. Objetivos y ventajas de la quimioterapia neoadyuvante frente a la adyuvante.....	47
Tabla 19. Edad al diagnóstico.	72
Tabla 20. Sexo.	72
Tabla 21. Factores reproductivos y hormonales.....	73
Tabla 22. Tabaquismo.	74
Tabla 23. Índice de masa corporal.	74
Tabla 24. Estudio genético en cáncer hereditario.....	75
Tabla 25. Hospital de referencia por domicilio de las pacientes.	76
Tabla 26. Lateralidad, multifocalidad y multicentricidad.....	77
Tabla 27. Tamaño al diagnóstico.....	78
Tabla 28. Afectación ganglionar al diagnóstico.....	79
Tabla 29. Estadificación tumoral al diagnóstico.....	79
Tabla 30. Histología principal.	80
Tabla 31. Grado histológico.....	81
Tabla 32. Receptor de estrógeno.	82
Tabla 33. Receptor de progesterona.....	83
Tabla 34. Receptor HER2-neu. Estadísticos descriptivos.	84
Tabla 35. p53.	85
Tabla 36. Receptor de andrógeno.....	86
Tabla 37. Citoqueratina 5/6.	87
Tabla 38. Índice de proliferación Ki67.....	88
Tabla 39. Subtipos inmunohistoquímicos.	89
Tabla 40. Subtipos luminales.....	90
Tabla 41. <i>Clinical Prognostic Stage</i>	91
Tabla 42. Generación de quimioterapia.....	92
Tabla 43. Esquemas de quimioterapia.	93
Tabla 44. Dosis densas de antraciclina.	94
Tabla 45. Número de ciclos de quimioterapia.	95

Tabla 46. Tratamiento antiHER2 en tumores HER2+.	96
Tabla 47. Derivados de platino en tumores triple negativo.	97
Tabla 48. Tipo de cirugía mamaria.	98
Tabla 49. Biopsia de ganglio centinela.	99
Tabla 50. Tipo de cirugía axilar.	100
Tabla 51. Tipo de radioterapia adyuvante.	101
Tabla 52. Tipo de hormonoterapia adyuvante.	102
Tabla 53. Número de pacientes por año de diagnóstico. Tendencia central y dispersión.	103
Tabla 54. Tiempo de evolución del estudio.	104
Tabla 55. Relación entre número de pacientes por año de diagnóstico y tiempo de evolución del estudio. Correlación de <i>Spearman</i> .	104
Tabla 56. Tipos de respuesta completa y clasificaciones de respuesta para el global de las pacientes.	106
Tabla 57. Primeros eventos relacionados con la supervivencia libre de evento.	110
Tabla 58. Tipos de recidiva a distancia. Órgano afecto en primera localización metastásica. Mediana de tiempo de aparición de la recidiva a distancia.	111
Tabla 59. Situación en el último control.	113
Tabla 60. Número de eventos, medias y medianas para supervivencia libre de evento en función de la respuesta completa patológica.	116
Tabla 61. Supervivencia libre de evento en función de la respuesta completa patológica.	116
Tabla 62. Número de eventos, medias y medianas para supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de la respuesta completa patológica. Resumen de procesamiento de casos.	118
Tabla 63. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de la respuesta completa patológica.	118
Tabla 64. Número de eventos, medias y medianas para el tiempo de supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Miller-Payne.	119
Tabla 65. Supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Miller-Payne.	119
Tabla 66. <i>HR</i> para supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Miller-Payne.	120
Tabla 67. Número de eventos, medias y medianas para supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de los grados de respuesta Miller-Payne.	121
Tabla 68. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de MP.	121
Tabla 69. <i>HR</i> para supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de MP.	121
Tabla 70. Supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Residual Cancer Burden.	122
Tabla 71. Supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Residual Cancer Burden.	123
Tabla 72. <i>HR</i> para supervivencia libre de evento según los grados de respuesta Residual Cancer Burden.	123
Tabla 73. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de los grados de respuesta Residual Cancer Burden.	124
Tabla 74. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de los grados de respuesta RCB.	124
Tabla 75. <i>HR</i> para supervivencia libre de enfermedad a distancia según los grados de respuesta RCB.	124
Tabla 76. Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis univariante.	127

Tabla 77. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.	131
Tabla 78. Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis multivariante.	132
Tabla 79. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.	134
Tabla 80. Análisis multivariante en tumores HER2+. Variables con resultado final significativo.	134
Tabla 81. Prueba U de <i>Mann-Whitney</i> . Relación de variables cuantitativas continuas con RCp.	136
Tabla 82. Análisis Univariante para supervivencia libre de evento.....	142
Tabla 83. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.	149
Tabla 84. Análisis multivariante para supervivencia libre de evento.....	149
Tabla 85. Análisis Multivariante. Variables categóricas (clínico-patológicas al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento) y supervivencia libre de evento.....	150
Tabla 86. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.	151
Tabla 87. Análisis multivariante para supervivencia libre de evento en tumores HER2+.	151
Tabla 88. Análisis Multivariante. cT, cN y tratamiento Anti-HER2, para supervivencia libre de evento.	151
Tabla 89. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.	152
Tabla 90. Análisis multivariante para SLE en tumores triple negativo.....	152
Tabla 91. Análisis Multivariante. cT, cN y tratamiento con platinos, para SLE en tumores triple negativo.....	153
Tabla 92. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.	154
Tabla 93. Análisis multivariante para supervivencia libre de evento (MP <i>versus</i> RCB).	154
Tabla 94. MP <i>versus</i> RCB y supervivencia libre de evento.	154
Tabla 95. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.	155
Tabla 96. Análisis multivariante para SLE (ypT <i>versus</i> ypN <i>versus</i> RCB).....	155
Tabla 97. RCB <i>versus</i> ypT <i>versus</i> ypN.	155
Tabla 98. Relación entre variables continuas clínico-patológicas y supervivencia libre de evento. Correlación de <i>Spearman</i>	156
Tabla 99. RCp según periodos.	158
Tabla 100. RCP según periodos. Pruebas de χ^2	158
Tabla 101. Odds Ratio para RCp según periodos.	158
Tabla 102. Tiempo de evolución del estudio.	159
Tabla 103. Relación entre tiempo de evolución del estudio y la respuesta completa patológica.	160
Tabla 104. Relación entre ypT y tiempo de evolución del estudio.	161
Tabla 105. Odds Ratio para MP y RCB en función de cada periodo.....	162
Tabla 106. Tipos de eventos según periodos.	164
Tabla 107. HR para SLE de los diferentes subgrupos periodo.....	166
Tabla 108. HR para SLED de los diferentes subgrupos periodo.	167
Tabla 109. Características clínico-patológicas según tiempo de evolución del estudio. Variables cualitativas. Test de <i>Kruskal-Wallis</i>	169
Tabla 110. Características clínico-patológicas según tiempo de evolución del estudio. Variables cualitativas. Prueba U de <i>Mann-Whitney</i>	173
Tabla 111. Características clínico-patológicas al diagnóstico en función de los diferentes periodos.	175
Tabla 112. Relación entre variables continuas clínico-patológicas y tiempo desde el inicio del estudio. Correlación de <i>Spearman</i>	185

Tabla 113. Prueba U de <i>Mann-Whitney</i> . Relación de características clínico-patológicas y tiempo de evolución del estudio.	189
Tabla 114. Tratamientos recibidos en función del tiempo de evolución del estudio. Test de <i>Kruskal-Wallis</i>	193
Tabla 115. Prueba U de <i>Mann-Whitney</i> . Relación con tiempo de evolución del estudio.	196
Tabla 116. Características de los tratamientos recibidos en función de los diferentes periodos.	198
Tabla 117. Tasa de RCp en metaanálisis y en estudios retrospectivos de quimioterapia neoadyuvante con amplios periodos de tiempo.	209
Tabla 118. Estudios retrospectivos que han evaluado la evolución de la RCp a lo largo de amplios periodos.....	214



ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Estatus menopáusico al diagnóstico.....	73
Fig. 2. Resultados del estudio genético en cáncer hereditario. Total de pacientes con estudio realizado.....	76
Fig. 3. Tamaño tumoral, en mm. Diagrama de cajas.....	78
Fig. 4. Grado Histológico.....	81
Fig. 5. Receptor de Estrógeno.....	82
Fig. 6. Receptor de Progesterona.....	83
Fig. 7. Receptor HER2.....	84
Fig. 8. p53.....	85
Fig. 9. Receptor de Andrógeno.....	86
Fig. 10. Expresión de citoqueratina 5/6 (CK5/6).....	87
Fig. 11. Índice Ki67 clasificado en subgrupos.....	88
Fig. 12. Subtipos inmunohistoquímicos.....	89
Fig. 13. Clasificación de Maisonneuve.....	90
Fig. 14. Clinical Prognostic Stage.....	91
Fig. 15. Generación de quimioterapia.....	92
Fig. 16. Tipos de esquemas de quimioterapia.....	93
Fig. 17. Dosis densas.....	94
Fig. 18. Tratamiento antiHER2 en tumores HER2+.....	96
Fig. 19. Uso de derivados de Platino en tumores triple negativo.....	97
Fig. 20. Tipo de cirugía mamaria.....	98
Fig. 21. Biopsia del ganglio centinela.....	99
Fig. 22. Tipo de cirugía axilar.....	100
Fig. 23. Tipo de Radioterapia adyuvante.....	101
Fig. 24. Tipo de Hormonoterapia adyuvante en RE+.....	102
Fig. 25. Número de pacientes según año del diagnóstico.....	103
Fig. 26. Número de pacientes por intervalos anuales. Relación con el tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión con línea de ajuste total.....	105
Fig. 27. Respuesta completa patológica en mama y axila.....	107
Fig. 28. Respuesta completa patológica en mama.....	107
Fig. 29. Grados de respuesta patológica según clasificación Miller-Payne.....	108
Fig. 30. Grados de respuesta patológica según clasificación Residual Cancer Burden.....	109
Fig. 31. Primeros eventos relacionados con la SLE.....	110
Fig. 32. Tipos de recidiva a distancia. Lugar de primera localización metastásica.....	112
Fig. 33. Situación en el último control.....	113
Fig. 34. Curva de supervivencia libre de evento.....	114
Fig. 35. Curva de supervivencia libre de enfermedad a distancia.....	115
Fig. 36. Supervivencia libre de evento en función de la respuesta completa patológica.....	117
Fig. 37. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de la respuesta completa patológica.....	118
Fig. 38. Supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta patológica Miller-Payne.....	120
Fig. 39. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de los grados de respuesta patológica Miller-Payne.....	122
Fig. 40. Supervivencia libre de evento según grados de respuesta mediante Residual Cancer Burden.....	123

Fig. 41. Supervivencia libre de enfermedad a distancia según los grados de respuesta Residual Cancer Burden.....	125
Fig. 42. Tasa de respuesta completa patológica en función de los subtipos inmunohistoquímicos.....	131
Fig. 43. Edad en función de RCp.....	137
Fig. 44. Tamaño tumoral en función de RCp.....	137
Fig. 45. RE en función de RCp.....	138
Fig. 46. RP en función de RCp.....	138
Fig. 47. RA en función de RCp.....	139
Fig. 48. Ki67 en función de RCp.....	139
Fig. 49. P53 en función de RCp.....	140
Fig. 50. CK5/6 en función de RCp.....	140
Fig. 51. Relación entre tamaño y SLE. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.	157
Fig. 52. Relación entre RA y SLE. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total. .	157
Fig. 53. RCp en función de los diferentes periodos.....	159
Fig. 54. Respuesta completa patológica en función del tiempo de evolución del estudio.....	160
Fig. 55. Relación entre tamaño tumoral y tiempo de evolución del estudio en años.....	161
Fig. 56. Miller-Payne en función de los diferentes periodos.....	163
Fig. 57. Residual Cancer Burden en función de los diferentes periodos.....	163
Fig. 58. Tipo de eventos según periodo.....	165
Fig. 59. Supervivencia libre de evento a 5 años de los diferentes subgrupos periodo.....	166
Fig. 60. Supervivencia libre de enfermedad a distancia a 5 años de los diferentes grupos periodo.....	167
Fig. 61. Estudio genético en cáncer hereditario.....	179
Fig. 62. Histología.....	179
Fig. 63. Tamaño tumoral (cT).....	180
Fig. 64. Tamaño (en mm) en función de los periodos.....	180
Fig. 65. Afectación ganglionar clínica (cN).....	181
Fig. 66. Estadio.....	181
Fig. 67. Ki67 en subgrupos.....	182
Fig. 68. Ki67 en función de los grupos periodo.....	182
Fig. 69. RA.....	183
Fig. 70. Subtipos IHQ.....	183
Fig. 71. Clinical Prognostic Stage.....	184
Fig. 72. Relación entre Ki67 y tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.....	186
Fig. 73. Relación entre CK5/6 y tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.....	186
Fig. 74. Relación entre tamaño y tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.....	187
Fig. 75. Relación entre RA y tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.....	187
Fig. 76. cT1-2 versus cT3-4 en función del tiempo de evolución del estudio.....	190
Fig. 77. cN0-1 versus cN2-3 en función del tiempo de evolución del estudio.....	190
Fig. 78. Estadio I-II versus III en función del tiempo de evolución del estudio.....	191
Fig. 79. Ki67 \geq 30 versus $<$ 30 en función del tiempo de evolución del estudio.....	191
Fig. 80. RA+ versus RA- en función del tiempo de evolución del estudio.....	192

Fig. 81. RE+HER2- <i>versus</i> otros subtipos en función del tiempo de evolución del estudio.	192
Fig. 82. Generación de quimioterapia.....	200
Fig. 83. Esquemas de quimioterapia.	200
Fig. 84. Dosis densas.....	201
Fig. 85. Número de ciclos de quimioterapia.....	201
Fig. 86. Tratamiento antiHER2 en tumores HER2+.	202
Fig. 87. Uso de platinos en tumores triple negativo.	202
Fig. 88. Biopsia del ganglio centinela.	203
Fig. 89. Linfadenectomía axilar.....	203
Fig. 90. Tipo de cirugía mamaria.	204
Fig. 91. Radioterapia Adyuvante.	204
Fig. 92. Hormonoterapia adyuvante.	205
Fig. 93. Año de aparición de las modalidades terapéuticas.....	206



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AC	<i>Adriamicina y ciclofosfamida</i>
ACdd	<i>Adriamicina y ciclofosfamida en dosis densas</i>
AJCC	<i>The American Joint Committee on Cancer</i>
AT	<i>Adriamicina y docetaxel</i>
BAG	<i>Biopsia con aguja gruesa</i>
BCI	<i>Breast Cancer Index</i>
BSGC	<i>Biopsia selectiva de ganglio centinela</i>
BT	<i>Braquiterapia</i>
CDI	<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>
CK5/6	<i>Citoqueratina 5/6</i>
CLI	<i>Carcinoma lobulillar infiltrante</i>
CM	<i>Cáncer de mama</i>
CMF	<i>Ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo</i>
CMOH	<i>Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario</i>
CPS	<i>Clinical Prognostic Stage</i>
CTCs	<i>Células circulantes tumorales</i>
EC	<i>Epirubicina y ciclofosfamida</i>
EP	<i>EndoPredict</i>
FAC	<i>5Fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FEC	<i>5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida</i>
GH	<i>Grado histológico</i>
HGUA	<i>Hospital General Universitario de Alicante</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	<i>Hormonoterapia</i>
IA	<i>Inhibidores de aromatasa</i>
iCDK	<i>Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas</i>
IMC	<i>Índice de masa corporal</i>
LA	<i>Linfadenectomía axilar</i>
MDACC	<i>MD Anderson Cancer Center</i>
MP	<i>Miller-Payne</i>
NOS	<i>de tipo No especial</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAF	<i>Punción con aguja fina</i>
PD1	<i>Programed death-1</i>
PDL1	<i>Programmed Death-ligand 1</i>
PPS	<i>Pathologic Prognostic Stage</i>
PTEN	<i>Gen homólogo de la fosfatasa y tensina</i>
QT	<i>Quimioterapia</i>
RA	<i>Receptor de andrógeno</i>
RCB	<i>Residual Cancer Burden</i>
RCp	<i>Respuesta completa patológica</i>
RE	<i>Receptor de estrógeno</i>
RIO	<i>Radioterapia intraoperatoria</i>
ROR	<i>Riesgo de recurrencia</i>
RP	<i>Receptor de progesterona</i>
RS	<i>Recurrence score</i>
RT	<i>Radioterapia</i>
RT-qPCR	<i>Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de transcripción inversa</i>
STK11	<i>Gen de la serina/treonina cinasa 11</i>

TAC	<i>Docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida</i>
TC	<i>Docetaxel y ciclofosfamida</i>
TMX	<i>Tamoxifeno</i>
TN	<i>Triple Negativo</i>
UCG	<i>Unidad de consejo genético</i>
VED	<i>Variante de efecto desconocido</i>
vs	<i>Versus</i>
χ^2	<i>Prueba de Chi-cuadrado</i>



RESUMEN

ANTECEDENTES

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno con mayor incidencia y mortalidad en las mujeres. La mayoría se diagnostican en estadios localizados o localmente avanzados donde la cirugía y los tratamientos adyuvantes tienen un objetivo curativo. La neoadyuvancia aporta un serie de ventajas respecto a la adyuvancia. Estos beneficios se han ido conociendo a lo largo del tiempo, pero desconocemos hasta la fecha si en un mismo centro a lo largo de un amplio periodo las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante han mejorado sus resultados y a qué factores se deben.

OBJETIVO

El objetivo principal del estudio fue demostrar que el pronóstico de las pacientes con CM tratadas con quimioterapia (QT) neoadyuvante, en respuesta patológica y supervivencia, ha evolucionado favorablemente en el tiempo. Los objetivos secundarios del estudio fueron analizar la relación entre respuesta patológica y supervivencia, los factores predictivos de respuesta completa patológica (RCp) y de supervivencia libre de evento (SLE), y describir tanto los cambios en las características de la paciente como en los tratamientos utilizados a lo largo de más de 20 años de evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital General Universitario de Alicante entre febrero 1997 y junio 2019.

Para analizar la evolución y diferencias en el tiempo se utilizaron diferentes métodos. En primer lugar, se dividió la muestra en 4 grupos periodo: C1 (1997-2004), C2 (2005-2009), C3 (2010-2014) y C4 (2015-2019). También se utilizó la variable continua tiempo de evolución del estudio, que se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera paciente incluida en el estudio hasta la fecha del diagnóstico de la paciente a estudio.

Para el estudio de la asociación entre variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 y entre cualitativas y cuantitativas, la prueba U de *Mann-Whitney*. En caso de más de 2 categorías cualitativas con una cuantitativa, el test de *Kruskal-Wallis*. Para la asociación entre variables cuantitativas continuas, el test de correlación de *Spearman*. Para analizar la relación entre variables cualitativas y la RCp se realizó una regresión logística binaria. Para analizar el valor

pronóstico de las variables a estudio en supervivencia se utilizó el método *Kaplan-Meier* y el *log-rank* test. Para el contraste de las hipótesis se utilizó una $p < 0.05$.

RESULTADOS

563 pacientes fueron incluidas. La mediana del tamaño fue 38 mm y el 72,5 tenían ganglios positivos al diagnóstico. Los subtipos RE+HER2-, RE+HER2+, RE-Her2+ y RE-HER2- se distribuyeron en 48,7%, 14,5%, 14,2% y 22,6% respectivamente. Se evidenció una correlación significativa entre el número de pacientes tratadas cada año con el tiempo de evolución. El 22,38% alcanzaron RCp, con impacto en SLE y supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) ($p < 0,001$). Los grados de respuesta Miller-Payne (MP) y Residual Cancer Burden se relacionaron con SLE y SLED ($p < 0,001$).

La tasa de RCp evolucionó favorablemente con diferencias entre los grupos periodo. Teniendo como referencia a C1, las OR para RCp fueron 2,16 (1,01-4,64), 3,92 (1,92-8,02) y 3,29 (1,63-6,67) para C2, C3 y C4 respectivamente ($p < 0,001$). La calidad de la respuesta por MP demostró una tendencia favorable en C4 versus C3.

La SLE y SLED mejoraron progresivamente en el tiempo. Teniendo como referencia a C1, las HR para SLE fueron 0,7 (0,5-0,98), 0,58 (0,41-0,82) y 0,34 (0,22-0,52) para C2, C3 y C4, y para SLED fueron 0,67 (0,45-1,01), 0,6 (0,4-0,9), 0,36 (0,22-0,57) respectivamente. ($p < 0,001$ para ambas definiciones).

Existió un cambio significativo en el tiempo de las características de las pacientes, con tendencia a tratar tumores más pequeños y con menor carga axilar y con criterios de mayor quimiosensibilidad. Los tratamientos aplicados evolucionaron en el tiempo, con un mayor uso de esquemas basados en antraciclinas y taxanos, de tratamientos antiHER2 en tumores HER2+, uso de platinos en triple negativos, mayor realización de la técnica de la biopsia de ganglio centinela y mayor uso de adyuvancia con radioterapia y hormonoterapia basada en inhibidores de la aromatasa.

CONCLUSIONES

El pronóstico de las pacientes con CM tratadas con QT neoadyuvante ha mejorado en términos de respuesta patológica y supervivencia a lo largo de un periodo de más de 20 años, debido a una evolución del perfil de la paciente y a la introducción de nuevas terapias. La mejoría de los resultados medidos en el tiempo es consecuencia de un adecuado y evolutivo manejo de selección de la paciente y del tratamiento indicado desde el comité multidisciplinar de patología mamaria del Hospital General Universitario de Alicante.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the malignant tumor with the highest incidence and mortality in women. Most are diagnosed in localized or locally advanced stages. Surgery and adjuvant treatments have a curative objective. Neoadjuvant therapy provides several advantages over adjuvant therapy. These benefits have become known over time, but to date we are unaware whether patients treated with neoadjuvant chemotherapy have improved their results in the same center over a long period of time.

OBJECTIVES

The main purpose of the study was to demonstrate that prognosis of patients with BC treated with neoadjuvant chemotherapy (CT), in terms of pathologic response and survival, has evolved favorably over time. The secondary objectives were to analyze the relationship between pathologic response and survival, the predictive factors of pathologic complete response (pCR) and event-free survival (EFS), and to describe the changes in the selection of the candidate patient and the treatments used over more than 20 years of evolution.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective cohort study of patients with BC treated with neoadjuvant chemotherapy at the University General Hospital of Alicante between February 1997 and June 2019.

Different methods were used to analyze the evolution and differences over time. First, the sample was divided into 4 period groups: C1 (1997-2004), C2 (2005-2009), C3 (2010-2014) and C4 (2015-2019). The continuous variable time of evolution of the study was also used, which was defined as the time elapsed from the date of the first patient included in the study to the date of diagnosis of the patient under study.

The χ^2 test was used to study the association between qualitative variables. For the study of the association between qualitative and quantitative, the Mann-Whitney U test. In case of more than 2 qualitative categories with one quantitative, the Kruskal-Wallis test. For the study of association between continuous quantitative variables, the Spearman correlation test. To analyze the relationship between qualitative variables and pCR, a logistic regression was performed. To analyze the prognostic value of the study variables in terms of survival, the Kaplan-Meier method and the log-rank test were used. For the contrast of the hypotheses a $p < 0.05$ was used.

RESULTS

563 patients were included. The median size was 38 mm and 72.5 had positive nodes at diagnosis. The ER+HER2-, ER+HER2+, ER-Her2+, and ER-HER2- subtypes were distributed in 48.7%, 14.5%, 14.2%, and 22.6%, respectively. A significant correlation was found between the number of patients treated each year with the time of evolution. 22,38% achieved pCR, with significant results on EFS and distant disease-free survival (DDFS) ($p < 0.001$). Miller-Payne (MP) and Residual Cancer Burden response rates were associated with EFS and DDFS ($p < 0.001$).

The pCR rate evolved favorably with differences between the period groups. C1 as reference, OR for pCR were 2.16 (1.01-4.64), 3.92 (1.92-8.02) and 3.29 (1.63-6.67) for C2, C3 and C4 respectively ($p < 0.001$). The quality of the response by MP demonstrated a favorable trend in C4 versus C3.

EFS and DDFS improved progressively over time. C1 as reference, HR for EFS were 0.7 (0.5-0.98), 0.58 (0.41-0.82) and 0.34 (0.22-0.52) for C2, C3 and C4, and for DDFS were 0.67 (0.45-1.01), 0.6 (0.4-0.9), 0.36 (0.22-0.57) respectively ($p < 0.001$ for both definitions).

There was a significant change over time in the characteristics of the patients, with a trend to treat smaller tumors and with less axillary load and with greater chemosensitivity criteria. The treatments applied evolved over time, with greater use of regimens based on anthracyclines and taxanes, anti-HER2 treatments in HER2+ tumors, platinum compounds in triple negative, sentinel node biopsy technique, and adjuvant therapy with radiotherapy and hormone therapy based on aromatase inhibitors.

CONCLUSIONS

The prognosis of patients with BC treated with neoadjuvant CT has improved in terms of pathologic response and survival over a period of more than 20 years, due to an evolution in the characteristics of the patients and the introduction of new therapies. The improvement of the results measured over time is the consequence of an adequate management over time of the selection of the patient and the treatment indicated by the multidisciplinary committee of breast pathology of the University General Hospital of Alicante.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD.

El cáncer de mama (CM) representa la primera causa de cáncer en el mundo en el año 2020, superando en incidencia al cáncer de pulmón, con una estimación 2,3 millones de nuevos casos, lo que representa el 11,7% de todos casos de cáncer. Es la quinta causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo, con 685 000 muertes anuales. Entre las mujeres, el CM representa 1 de cada 4 casos de cáncer y 1 de cada 6 muertes por cáncer, ocupando el primer lugar en incidencia y mortalidad. ¹

Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en mujeres en España en 2023 se estima que serán los de mama (35 001 casos). En segundo lugar, y lejos en incidencia, serán los de colon y recto (16 364 casos), que representarán menos de la mitad respecto a los de mama. ²

La incidencia del CM ha aumentado en las últimas décadas. Se debe a varias causas como la evolución de los hábitos obstétrico-ginecológicos (edad temprana en la menarquia, edad tardía en la menopausia, edad avanzada en el primer parto, menor número de niños, menos lactancia materna, anticonceptivos orales), el *screening* mamográfico, el uso de hormonas de reemplazo tras la menopausia y el aumento de la obesidad. ³⁻⁸

Por otra parte, se ha objetivado una disminución de la mortalidad por CM desde principios de los 90, que se ha relacionado con la detección y diagnóstico precoz, así como al sobrediagnóstico de tumores indolentes, y a la aparición de nuevas terapias sistémicos. El resultado es un aumento de la prevalencia de hasta un 40% a 5 años en comparación con otras neoplasias. ⁹⁻¹²

1.2. FACTORES DE RIESGO.

Se han asociado factores asociados al desarrollo del CM, pero la mayoría tienen un impacto relativo en una determinada paciente. Hasta la mitad de las pacientes diagnosticadas no tienen otros factores de riesgo asociados que no sean el sexo y la edad. A mayor edad más riesgo acumulado, como ocurre en la mayoría de los tumores sólidos.

1.2.1. Factores familiares, genéticos y hereditarios.

La historia familiar es uno de los factores de riesgo más importantes.¹³ Sin embargo, solo el 5-10% de las pacientes con CM presentan una mutación heredada de uno de sus progenitores (de un gen dominante de predisposición al cáncer).¹⁴ Las mutaciones germinales en los genes de alta susceptibilidad al CM, BRCA1 y BRCA2, son las más frecuentemente asociadas al síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (CMOH), si bien solo se detectan en un 15-20% de estas familias.

BRCA1 y BRCA2 se heredan de forma autosómica dominante con penetrancia variable. En un metaanálisis, el riesgo acumulado de CM entre pacientes con mutaciones a los 70 años fue del 57 % para BRCA1 y del 40 % para BRCA2.¹⁵ Además del CM y cáncer de ovario, las mutaciones están asociadas con otros cánceres, como el cáncer próstata, páncreas y melanoma. Las pacientes con mutaciones BRCA1 tienen una mayor incidencia de CM triple negativo (TN) con grados histológicos más indiferenciados.

También se han descrito otros genes de alta penetrancia asociados al CM: STK11 (síndrome de *Peutz-Jeghers*), PTEN (síndrome de *Cowden*) y p53 (síndrome de *Li-Fraumeni*).¹⁶ Mutaciones en PALB2, ATM y CHEK2 también se asocian, pero con menor penetrancia.¹⁷

Durante el proceso de consejo genético hay que estimar el riesgo de ser portador de una mutación genética, para ello se han desarrollado diferentes modelos matemáticos que pueden respaldar la decisión de realizar un estudio genético.¹⁸

La implantación en los laboratorios de nuevas tecnologías de diagnóstico genético tales como las plataformas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing*, NGS) y la aplicación de paneles multigénicos asociados a síndromes de cáncer hereditario ha modificado el flujo de trabajo actual, permitiendo analizar simultáneamente pacientes con varios síndromes hereditarios diferentes¹⁹ e incluir el estudio de otros genes de moderada penetrancia en el riesgo del CMOH pudiendo identificar la causa genética en un 8-10% más de familias.²⁰

En el año 2005 se puso en marcha el programa de consejo genético en cáncer de la Comunitat Valenciana que está regulado mediante la Orden de 5 de junio de 2015 de la Conselleria de Sanitat. Se crearon las Unidades de Consejo Genético (UCG) en Cáncer dentro de los servicios de oncología médica de los hospitales. Estas UCG atienden a toda la población de la Comunitat Valenciana según la sectorización de los departamentos de salud que se ha establecido. El programa cuenta actualmente con 5 UCG. A las pacientes de la provincia de Alicante les corresponde la UCG en Cáncer Hereditario del Hospital General Universitario de Elche.²¹

Las UCG realizan las siguientes funciones: estudio del árbol genealógico, valoración del riesgo, estudio genético y/o diagnóstico genético predictivo, apoyo psicológico, recomendaciones

individualizadas a portadores de mutaciones, información a los servicios clínicos remitentes para que se puedan hacer cargo del seguimiento y las acciones preventivas pertinentes, registro y seguimiento de los casos detectados a través de un sistema de información específico para esta cuestión.

Los criterios de derivación para estudio a las UCG han ido evolucionando en el tiempo. En el último consenso publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica en 2020 se han actualizado los criterios.²² (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de selección para estudio del CMOH en las UCG.

Independientemente de los antecedentes familiares
<ul style="list-style-type: none"> • Mujeres con cáncer de mama y ovario sincrónico o metacrónico • Cáncer de mama \leq 40 años • Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado \leq 50 años) • Cáncer de mama triple negativo \leq 60 años • Cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado (o cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario) • Ascendencia con mutaciones fundadoras • Mutación somática BRCA detectada en cualquier tipo de tumor con una frecuencia alélica $>$ 30% • Pacientes con cáncer de mama HER2 negativo metastásico elegibles para considerar la terapia con inhibidores de PARP
2 o más familiares de primer grado con cualquier combinación de las siguientes características de alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama $<$ 60 años • Cáncer de mama $<$ 50 años y cáncer de próstata o páncreas $<$ 60 años • Cáncer de mama masculino • Cáncer de mama y ovario • Dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años
3 o más familiares directos con cáncer de mama (al menos una premenopáusica) y/o cáncer de ovario y/o, cáncer de páncreas o cáncer de próstata con alto Gleason (\geq 7)

1.2.2. Estrógenos.

Existen factores hormonales que se relacionan con el riesgo de CM, especialmente los estrógenos y más concretamente la duración de la exposición a ellos.²³ Menarquia precoz, ausencia de gestaciones o edad tardía del primer embarazo y la menopausia a edad tardía, se relacionan con un aumento del riesgo de tener un CM. Se ha objetivado que la disminución

precoz de los niveles de estrógenos disminuye el riesgo (menopausia inducida por fármacos o castración quirúrgica en premenopáusicas).²⁴ La interacción entre el embarazo y el CM es más difícil de determinar. Una primera gestación a partir de la 4ª década aumenta el riesgo entre 2 y 5 veces si se compara con el embarazo alrededor de los 20 años.²⁵ La nuliparidad aumenta el riesgo mientras que la lactancia materna lo disminuye. La combinación de estrógenos y progestágenos en el tratamiento hormonal de reemplazo tras la menopausia aumenta el riesgo de CM comparado con placebo (*Hazard Ratio* (HR)=1,24 ($p < 0.001$)).²⁶ Además, el riesgo de CM puede ser distinto en función del tipo de terapia hormonal sustitutiva. El metaanálisis de 13 estudios de terapia estrogénica y CM (700 000 mujeres) dio como resultado un *Odds Ratio* (OR) de 1,16 (95 % IC [1,06, 1,28]), con estimaciones para menos de 5 años de uso 1,16 (1,02, 1,32) y más de 5 años de uso 1,20 (1,06, 1,37). El metaanálisis de 8 estudios de terapia combinada y CM (650 000 mujeres) dio como resultado un OR de 1,39 (95 % IC; 1,12, 1,72), con estimaciones para menos de 5 años de uso 1,35 (1,16, 1,57) y más de 5 años de uso 1,63 (1,22, 2,18).²⁷

1.2.3. Dieta y estilo de vida.

El CM puede estar relacionado con otros factores como son la interacción entre alimentación y genes. En cuanto a la nutrición, solo el alcohol está claramente asociado y una alimentación baja en carotenoides, folato y tiamina puede favorecer el riesgo.²⁸ La ingesta de grandes contenidos en grasas se ha asociado en estudios observacionales a mayores tasas de CM^{29,30}, sin embargo un metaanálisis no pudo demostrar una relación significativa entre dieta con alto contenido en grasas y el CM.³¹ El rol de la carne, verdura y fruta, así como el ejercicio y el riesgo de CM, no se ha podido demostrar de forma consistente^{32,33} por lo que se necesitan más estudios. Un índice alto de masa corporal (IMC) es otro factor de riesgo tras la menopausia, relacionándose también con un aumento de la mortalidad por CM. Las mujeres con obesidad tienen aumentado el riesgo de CM 2,5 veces que aquellas con un índice de masa corporal de $\leq 22,6$.³⁴

1.2.4. Lesiones benignas de la mama.

Las lesiones proliferativas a pesar de no presentar atipia se asocian a un aumento de riesgo del desarrollo de CM (OR, 1,5-2,0). Si además hay atipia, el riesgo se incrementa (OR, 4-5).³⁵ Igualmente, existe una interacción entre atipia y antecedentes familiares de CM.³⁶

1.2.5. Densidad mamaria.

Además de dificultar el diagnóstico radiológico la densidad mamaria es un factor de riesgo de CM. Dicha densidad depende de una predisposición genética. Existe un aumento en el riesgo de desarrollo de CM de hasta 5 veces mayor en caso de densidad superior al 75% vs aquellas con densidad mamaria menor del 10%.³⁷

1.2.1. Factores ecológicos.

Las radiaciones ionizantes aumentan el riesgo de CM principalmente cuando se producen en la infancia. Se ha objetivado en mujeres expuestas a repetidas exploraciones radiológicas, en pacientes tratadas con radioterapia por otros tumores (por ejemplo, en linfoma de Hodgkin) y en las supervivientes expuestas a explosiones atómicas. A edad de exposición más joven, mayor riesgo.³⁸

Los campos electromagnéticos no se han asociado a un mayor riesgo de CM.³⁹

Aunque se ha sospechado una asociación entre la actividad laboral en el sector de la agricultura por mayor exposición a pesticidas y el riesgo de desarrollar CM, los estudios no lo han podido demostrar de forma significativa.^{40,41}

1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.

1.3.1. Diagnóstico histológico y patológico.

Cualquier sospecha diagnóstica de un CM se debe confirmar histológicamente. Las técnicas utilizadas incluyen la punción con aguja fina (PAF), biopsia con aguja gruesa (BAG) y biopsia escisional quirúrgica. Son preferibles las técnicas con biopsia no quirúrgica por ser más coste-eficaces.⁴²

No solo se debe clasificar histológicamente los tumores, sino también determinar de factores pronósticos y predictivos esenciales para una correcta toma de decisiones. La clasificación histológica más utilizada es la de "The World Health Organization" basada en el patrón de crecimiento y las características citológicas de las células tumorales (Tabla 2). El tipo histológico más frecuente es el carcinoma infiltrante de tipo no especial (NOS), otrora denominado carcinoma ductal infiltrante (CDI) (en el 70-80% de los casos), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) que representa aproximadamente un 10% del global.⁴³



Tabla 2. Clasificación histológica según la 4ª edición de "The World Health Organization"

Carcinoma Infiltrante de tipo no especial (NOS)	8500/3
Carcinoma pleomórfico	8022/3
Carcinoma con células gigantes estromales similares a osteoclastos	8035/3
Carcinoma con características coriocarcinomas	
Carcinoma con características melanocíticas	
Carcinoma lobulillar infiltrante	8520/3
Carcinoma lobulillar clásico	
Carcinoma lobulillar sólido	
Carcinoma lobulillar alveolar	
Carcinoma lobulillar pleomórfico	
Carcinoma tubulolobulillar	
Carcinoma lobulillar mixto	
Carcinoma tubular	8211/3
Carcinoma cribiforme	8201/3
Carcinoma mucinoso	8480/3
Carcinoma con características medulares	
Carcinoma medular	8510/3
Carcinoma medular atípico	8513/3
Carcinoma infiltrante NOS con características medulares	8500/3
Carcinoma con diferenciación apocrina	
Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello	
Carcinoma micropapilar infiltrante	8507/3
Carcinoma metaplásico de tipo no especial	8575/3
Carcinoma adenoescamoso de bajo grado	8570/3
Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis	8572/3
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma de células fusiformes	8032/3
Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimatosa	
Diferenciación condroide	8571/3
Diferenciación ósea	8571/3
Otros tipos de diferenciaciones mesenquimales	8575/3
Carcinoma metaplásico mixto	8575/3
Carcinoma mioepitelial	8982/3
Carcinoma con características neuroendocrinas	
Tumor neuroendocrino bien diferenciado	8246/3
Pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas)	8041/3
Carcinoma con diferenciación neuroendocrina	8574/3
Carcinoma secretor	8502/3
Carcinoma papilar invasivo	8503/3
Carcinoma de células acinares	8550/3
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma polimorfo	8525/3
Carcinoma oncocítico	8290/3
Carcinoma rico en lípidos	8314/3
Carcinoma de células claras rico en glucógeno	8315/3
Carcinoma sebáceo	8410/3
Tumores de glándulas salivales/anejos de la piel	
Cilindroma	8200/0
Hidradenoma de células claras	8402/0*

1.3.2. Estadificación.

1.3.2.1. TNM.

El sistema de estadificación de “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC) proporciona una estrategia para agrupar a los pacientes en función del pronóstico. La estadificación clínica corresponde al momento del diagnóstico y la patológica tras la cirugía. Se basa en el TNM, en el que la “T” hace mención al tamaño tumoral, la “N” a la afectación ganglionar y la “M” a las metástasis a distancia (Tablas 3, 4, 5, 6 y 7). En la 8ª edición se incluye la versión más reciente hasta la fecha del sistema de estadificación del CM, en la que se ha introducido como novedad la información pronóstica de la plataforma genómica *OncotypeDx*.⁴⁴

Tabla 3. Definición del Tumor Primario (T) – Clínico y Patológico

T Categoría	T Criterio
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis (DCIS)*	Carcinoma Ductal In Situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma infiltrante y/o carcinoma in situ (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados con la enfermedad de Paget se clasifican según el tamaño y las características de la enfermedad del parénquima, aunque aún debe señalarse la presencia de la enfermedad de Paget.
T1	Tumor ≤20 mm en su mayor dimensión
T1mi	Tumor ≤1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor >1 mm, pero ≤5 mm en su mayor dimensión (redondee cualquier medida >1,0–1,9 mm a 2 mm).
T1b	Tumor >5 mm, pero ≤10 mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor >10 mm, pero ≤20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor >20 mm, pero ≤50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor >50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/oa la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
T4a	Extensión a la pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos homolaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel que no cumple los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos T4a y T4b están presentes
T4d	Carcinoma inflamatorio

Tabla 4. Definición de Ganglios Linfáticos Regionales – Clínico (cN)

cN Categoría	cN Criterio
cNX*	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpados previamente)
cN0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imágenes o examen clínico)
cN1	Metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) móvil(es) ipsilateral(es) Nivel I, II
cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
cN2	Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II que están clínicamente fijos o apelmazados; o en los ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
cN2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II fijados entre sí (enmarañados) o a otras estructuras
cN2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
cN3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilar) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) con metástasis en ganglios linfáticos axilares de Nivel I, II; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o mamarios internos
cN3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
cN3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
cN3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

Nota: El sufijo (sn) se debe agregar a la categoría N para indicar confirmación de metástasis por biopsia de ganglio centinela.

*La categoría cNX se usa con moderación en los casos en que la linfa regional los ganglios han sido previamente extirpados quirúrgicamente o donde no hay documentación del examen físico de la axila.

**cN1mi rara vez se usa, pero puede ser apropiado en los casos en que centinela la biopsia del ganglio se realiza antes de la resección del tumor, lo más probable es que ocurra en los casos tratados con terapia neoadyuvante.

Tabla 5. Definición de Ganglios Linfáticos Regionales – Patológico (pN)

pN Categoría	pN Criterio
pNX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar (p. ej., no se extirparon para un estudio patológico o se extirparon previamente)
pN0	No se identificaron metástasis en ganglios linfáticos regionales o solo ITC
pN0(i+)	Solo ITC (agrupaciones de células malignas de no más de 0,2 mm) en los ganglios linfáticos regionales
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectaron ITC
pN1	micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares; y/o ganglios mamaros internos clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis por biopsia de ganglio centinela
pN1mi	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios centinela mamaros internos ipsilaterales, excluyendo ITC
pN1c	pN1a y pN1b combinados
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares; o ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales positivos mediante imágenes en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III); o ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales positivos mediante imágenes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos de nivel I, II; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y micrometástasis o macrometástasis por biopsia de ganglio centinela en ganglios linfáticos mamaros internos homolaterales clínicamente negativos; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis a los ganglios infraclaviculares (linfa axilar de nivel III)
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (nódulos mamaros internos positivos por imagen); o pN2a en presencia de pN1b
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Nota: El sufijo (sn) debe agregarse a la categoría N para indicar confirmación de metástasis por biopsia de ganglio centinela

Tabla 6. Definición de Metástasis a Distancia (M)

M Categoría	M Criterio
M0	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia*
cM0(i+)	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0,2 mm detectados microscópicamente o mediante técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
cM1	Metástasis a distancia detectadas por medios clínicos y radiográficos.
pM1	Cualquier metástasis comprobada histológicamente en órganos a distancia; o en ganglios no regionales, metástasis mayores de 0,2 mm

*Nota: no se requieren estudios de imágenes para asignar la categoría cM0

Tabla 7. AJCC Estadío Anatómico 8ª edición

Cuando T es...	y N es...	y M es...	El estadio es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Notas:

1. T1 incluye T1mi.
2. Se estadifican los tumores T0 y T1 con micrometástasis ganglionares (N1mi) como Estadio IB.
3. Los tumores T2, T3 y T4 con micrometástasis ganglionares (N1mi) son puesta en escena utilizando la categoría N1.
4. M0 incluye M0(i+).
5. La designación pM0 no es válida; cualquier M0 es clínico.
6. Si un paciente presenta enfermedad M1 antes de tratamiento sistémico neoadyuvante terapia, el estadio es Estadio IV y sigue siendo Estadio IV independientemente de respuesta a la terapia neoadyuvante.
7. La designación del Estadio se puede cambiar si los estudios de imagen posquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre que los estudios sean realizados dentro de los 4 meses posteriores al diagnóstico en ausencia de progresión de enfermedad, y siempre que el paciente no haya recibido tratamiento neoadyuvante.
8. La estadificación después de la terapia neoadyuvante se indica con el prefijo "yc" o "yp" a la clasificación T y N. No hay estadio asignado si hay una respuesta patológica completa (RCp) a la terapia neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0cM0.

Con el fin de optimizar la estadificación en su capacidad de predecir el pronóstico se han creado las nuevas clasificaciones Clinical Prognostic Stage (CPS) y Pathologic Prognostic Stage (PPS) añadiendo los valores del grado histológico (GH), receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2.

1.3.2.2. Clinical Prognostic Stage.

CPS se basa en el TNM clínico y en los valores del G, RE, RP y HER2 de la biopsia diagnóstica inicial.⁴⁴ (Tabla 8).

1.3.2.1. Pathologic Prognostic Stage.

PPS se basa en el TNM patológico y en los valores de G, RE, RP y HER2 en pacientes que no han recibido tratamiento previo a la cirugía.⁴⁴ (tabla 9).

1.3.2.1. Perfil genómico y Pathologic Prognostic Stage.

El PPS puede verse modificado en caso de disponer del resultado de la plataforma *OncotypeDx*, si el *score* obtenido es inferior a 11. (Tabla 10).



Tabla 8. *Clinical Prognostic Stage*

Cuando TNM es...	Y el Grado es...	Y HER2 es...	Y RE es...	Y RP es...	CPS es...	
Tis N0 M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0	
T1 N0 M0 T0 N1mi M0 T1 N1mi M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA	
				Negativo	IA	
			Negativo	Positivo	IA	
				Negativo	IA	
		G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
					Negativo	IA
				Negativo	Positivo	IA
					Negativo	IA
	G3		Positivo	Positivo	Positivo	IA
					Negativo	IA
				Negativo	Positivo	IA
					Negativo	IA
		G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	IIB
					Negativo	IIB
	G2		Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	IIB
					Negativo	IIB
		G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIA
				Negativo	Positivo	IIB
					Negativo	IIB
T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	G1		Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	IIB
					Negativo	IIB
		G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
					Negativo	IIB
				Negativo	Positivo	IIB
					Negativo	IIB
G3	Positivo		Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIB	
			Negativo	Positivo	IIB	
				Negativo	IIB	

Cuando TNM es...	Y el Grado es...	Y HER2 es...	Y RE es...	Y RP es...	CPS es...	
T2 N1 M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB	
				Negativo	IIA	
			Negativo	Positivo	IIA	
		Negativo		IIB		
		Negativo		IIB		
		G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
	Negativo				IIA	
	Negativo			Positivo	IIA	
			Negativo	IIB		
			Negativo	IIB		
	G3		Positivo	Positivo	Positivo	IB
		Negativo			IIB	
		Negativo		Positivo	IIB	
			Negativo	IIB		
			Negativo	IIIB		
		T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo
	Negativo					IIIA
	Negativo				Positivo	IIIA
				Negativo	IIIA	
				Negativo	IIIB	
	G2			Positivo	Positivo	Positivo
			Negativo			IIIA
			Negativo		Positivo	IIIA
				Negativo	IIIA	
Negativo				IIIB		
G3			Positivo	Positivo	Positivo	IIB
	Negativo				IIIA	
	Negativo			Positivo	IIIA	
			Negativo	IIIB		
			Negativo	IIIC		

Cuando TNM es...	Y el Grado es...	Y HER2 es...	Y RE es...	Y RP es...	CPS es...	
T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA	
				Negativo	IIIB	
			Negativo	Positivo	IIIB	
				Negativo	IIIB	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB	
				Negativo	IIIB	
			Negativo	Positivo	IIIB	
				Negativo	IIIC	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA	
				Negativo	IIIB	
			Negativo	Positivo	IIIB	
				Negativo	IIIB	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB	
				Negativo	IIIB	
			Negativo	Positivo	IIIB	
				Negativo	IIIC	
		G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
					Negativo	IIIB
				Negativo	Positivo	IIIB
					Negativo	IIIB
	Negativo		Positivo	Positivo	IIIB	
				Negativo	IIIC	
			Negativo	Positivo	IIIC	
				Negativo	IIIC	



Tabla 9. *Pathologic Prognostic Stage*

Cuando TNM es...	Y el Grado es...	Y HER2 es...	Y RE es...	Y RP es...	PPS es...	
Tis N0 M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0	
T1 N0 M0 T0 N1 M0 T1 N1mi M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA	
				Negativo	IA	
			Negativo	Positivo	IA	
		Negativo		IA		
		Negativo		IA		
		G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
	Negativo				IA	
	Negativo			Positivo	IA	
			Negativo	IA		
			Negativo	IA		
	G3		Positivo	Positivo	Positivo	IA
		Negativo			IA	
		Negativo		Positivo	IA	
			Negativo	IA		
			Negativo	IA		
		T0 N1 M0 T1 N1 M0T2 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo
	Negativo					IB
	Negativo				Positivo	IB
				Negativo	IIA	
				Negativo	IIB	
	G2			Positivo	Positivo	Positivo
			Negativo			IB
			Negativo		Positivo	IB
				Negativo	IIA	
Negativo				IIB		
G3			Positivo	Positivo	Positivo	IA
	Negativo				IIA	
	Negativo			Positivo	IIB	
			Negativo	IIA		
			Negativo	IIB		

Cuando TNM es...	Y el Grado es...	Y HER2 es...	Y RE es...	Y RP es...	PPS es...
T2 N1 M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
		Negativo	Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
	Negativo		Positivo	IIB	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	IIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
Negativo			Positivo	IIB	
T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIA
			Negativo	IIIC	

Cuando TNM es...	Y el Grado es...	Y HER2 es...	Y RE es...	Y RP es...	PPS es...
T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIB
		Negativo		IIIB	
		Negativo		IIIB	
		G2	Positivo	Positivo	Positivo
	Negativo				IIIB
	Negativo			Positivo	IIIB
			Negativo	IIIB	
			Negativo	IIIC	
	G3		Positivo	Positivo	Positivo
		Negativo			IIIB
		Negativo		Positivo	IIIB
			Negativo	IIIB	
			Negativo	IIIC	

Tabla 10. Perfil genómico y *Pathologic Prognostic Stage*

Cuando el score de <i>OncotypeDx</i> es inferior a 11...					
Cuando TNM es...	Y el Grado es...	Y HER2 es...	Y RE es...	Y RP es...	PPS es...
T1 N0 M0 T2 N0 M0	Cualquiera	Negativo	Positivo	Cualquiera	IA

1.4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA.

Un factor pronóstico proporciona información de la evolución del paciente, mientras que un factor predictivo proporciona datos sobre la probabilidad de respuesta a un tratamiento. Pueden clasificarse de forma independiente, y algunos factores pueden ser a la vez predictivos y pronósticos.

1.4.1. Factores epidemiológicos.

El diagnóstico en edad muy precoz como muy tardía son factores pronósticos negativos de CM.⁴⁵ El impacto de la edad en el pronóstico puede ser distinto en función del subgrupo de CM. Las pacientes menores de 35 años presentan peor evolución, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 74,7% vs el 83,8-88,3% en pacientes con edad mayor a 35 años.⁴⁶ En general las pacientes muy jóvenes debutan al diagnóstico con una enfermedad más localmente avanzada, no presentan expresión de receptor estrogénico y el grado tumoral suele ser más alto. Incluso ajustando los resultados por estadio, características del tumor y terapia recibida, se objetiva un exceso de mortalidad en pacientes jóvenes, sugiriendo una biología más agresiva de estos tumores. Por otra parte, se ha objetivado una peor supervivencia específica de CM en mayores de 65 años, que se atribuye fundamentalmente a estadificaciones al diagnóstico más avanzadas, pluripatología y desigualdades en los tratamientos adyuvantes aplicados.^{47,48} Se ha objetivado un pronóstico más desfavorable en pacientes de origen afroamericano vs caucásico. Generalmente la principal diferencia objetivada se relaciona con el estadio, ya que las pacientes de origen afroamericano tienen más dificultades de acceso a los servicios diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, cuando el estadio de la enfermedad y el tratamiento son comparables, los resultados para las afroamericanas no difieren significativamente.⁴⁹⁻⁵¹

1.4.2. Factores anatomopatológicos.

El estadio patológico es un factor pronóstico universal en las enfermedades oncológicas. En el CM, la supervivencia a 5 años es de 95%, 70%, 52%, 48% y 18% para las pacientes con estadios I, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV respectivamente.

El tamaño tumoral es un factor clásico. En un estudio de 24 740 pacientes la supervivencia a 5 años fue del 91% para tumores <2cm, de 80% con tumores entre 2 y 5 cm y del 63% para tumores > 5 cm.⁵² Aunque son factores pronóstico independientes, existe una fuerte correlación entre tamaño e invasión ganglionar.

La afectación ganglionar es otro de los factores típicos asociados a mal pronóstico incluso en tumores de pequeño tamaño. La supervivencia a 5 años en pacientes con invasión tumoral ganglionar vs aquellas sin ganglios afectados fue del 85% vs 99% respectivamente. Igualmente el número de ganglios positivos afecta al pronóstico, siendo la supervivencia a 5 años del 96, 86 y 66% en pacientes sin afectación ganglionar, con 1 a 3 ganglios afectados y con > 4 ganglios afectados respectivamente.⁵² El tamaño de la metástasis ganglionar también afecta al pronóstico, aunque la afectación micrometastásica (pN1mic; <2mm) o la presencia de células tumorales aisladas y su relación con el pronóstico no está totalmente establecido.^{53,54}

El pronóstico también puede variar en función del subtipo histológico. Aquellos que confieren un mejor pronóstico son el mucinoso, tubular, papilar, medular, apocrino y adenoide quístico. El CLI presenta una biología y evolución diferente del carcinoma CDI. El CLI presenta un pronóstico diferente que evoluciona con el tiempo. En los primeros años tras el diagnóstico, el CLI obtiene menos recaídas que el CDI, sin embargo, a largo plazo estas recaídas pueden aumentar. Un estudio con un seguimiento a más de 10 años objetivó una disminución de 16% en el de riesgo de recaída durante los primeros cinco años tras el diagnóstico, sin embargo a partir del 5º año el riesgo aumentó un 54% respecto al CDI, demostrándose así un patrón de recaída más tardío.⁵⁵

El grado histológico tiene un importante valor pronóstico, aunque existen diferencias interobservador principalmente entre grado 1 y 2, por lo que la interpretación de los resultados debe ser cauta.⁵⁶

La invasión linfovascular es un factor de mal pronóstico establecido, principalmente en tumores sin afectación ganglionar establecida. Asimismo existe una asociación entre invasión linfovascular y otros factores como el tamaño tumoral, afectación ganglionar, alto grado histológico, histología ductal y micropapilar y receptores hormonales negativos.⁵⁷

1.4.3. Receptores hormonales y HER2.

La expresión de los receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP) confieren un mejor pronóstico.

En general los estudios han demostrado una relación positiva entre los niveles de expresión de los receptores hormonales y el pronóstico.⁵⁸ Sin embargo, el patrón de recidiva en estos tumores es más tardío, siendo mayor a partir de los 5 años respecto a los tumores sin expresión de receptores hormonales, por lo que debe de tenerse en cuenta periodos de seguimiento más largos.

Un estudio con 4000 pacientes objetivó una disminución en el riesgo de recidiva durante los primeros 5 años tras el diagnóstico, en las pacientes con RE+ vs RE- (9,9 vs 11,5%). Sin embargo, más allá de los 5 años existió un aumento del riesgo de recidiva anual: de los 5 a los 10 años: 5,4 vs 3,3%, de los 10 a los 15 años: 2,9 vs 1,3% y de los 15 a los 20 años: 2,8 vs 1,2%.⁵⁹

Se conoce que el RE es un factor predictivo de respuesta a la hormonoterapia (HT). El estado de los receptores hormonales también repercute en el lugar de la aparición de la metástasis a distancia. Los tumores RE- tienden a progresar a nivel visceral, en hígado, pulmón y cerebro mientras que los tumores RE+ progresan más a nivel óseo y partes blandas, localizaciones de mejor pronóstico.⁶⁰ Al igual, los tumores con RE+ suelen presentar histologías menos indiferenciadas, menos mutaciones en p53,⁶¹ y menor expresión de EGFR y HER2.⁶²

Igualmente, La expresión de RP es un factor pronóstico positivo. Los tumores RE+ que no expresan RP tienen peor pronóstico y se asocian a fenotipos con menor respuesta a la hormonoterapia como son los Luminal B.⁶³

En cuanto a HER2, la sobreexpresión del receptor y/o amplificación del gen, es un factor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento anti-HER2 y a ciertas quimioterapias como las antraciclinas. Sin tratamiento adyuvante, son tumores de peor pronóstico por lo que la determinación de HER2 es fundamental para seleccionar quién debe recibir tratamiento complementario y cómo.^{64,65}

1.4.4. Marcadores de proliferación.

El índice de proliferación es un factor pronóstico establecido en el CM. Aunque hay diferentes formas de determinarlo, el más comúnmente utilizado es el ki67, realizado por inmunohistoquímica.

Ki67 se realaciona significativamente con el pronóstico en el CM, aunque su determinación es heterogénea a nivel interobeservador e interhospitalario. En un metaanálisis⁶⁶ se evaluó a más de 12 000 pacientes y se objetivó correlación entre ki67 elevado y riesgo de recidiva en caso de ganglios positivos (HR 1.59, 95% CI 1.35-1.87), y negativos (HR 2.32, 95% CI 1.83-2.92). Actualmente sigue habiendo controversia en cuanto al punto de corte utilizado que mejor discrimine el pronóstico.

Otros factores de proliferación son los relacionados con el sistema de activación del plasminógeno (uPA). Se trata de una serín-proteasa que interfiere en el proceso de metastatización y su expresión se realaciona con el pronóstico. La principal limitación⁶⁷ es la dificultad que existe para su determinación ya que requiere técnicas de ELISA y utilización de tejido fresco tumoral.

Las mutaciones somáticas en el gen supresor de tumor p53 (TP53) se han objetivado en un 20-30% de los CM.⁶⁸ Las mutaciones en línea germinal son muy poco frecuentes y se asocian al síndrome de Li-Fraumeni. El valor de la determinación de p53 no está completamente elucidado, aunque su sobreexpresión sugiere peor pronóstico. En un estudio con 1 800 pacientes, se objetivó que el riesgo relativo de muerte por CM era dos veces superior en caso de existir mutaciones en p53.⁶⁹ Reseñar, que la determinación por IHQ tiene mayores tasas de falsos positivos y falsos negativos, que el análisis de p53 por secuenciación génica.⁷⁰

El dominio extracelular de HER2, medido en suero, también ha sido evaluado. Se propuso como un biomarcador prometedor para pronóstico y para monitorización del estado de la enfermedad de pacientes con tumores HER2. Aunque este biomarcador sérico no reemplazará la medición directa del estado de HER2 del tumor para el diagnóstico de tumores en estadios iniciales podría ser especialmente útil en la enfermedad metastásica de cara al pronóstico, como indicador de la progresión de enfermedad y de la respuesta al tratamiento, particularmente a las terapias anti-HER2.⁷¹

La presencia de células tumorales a distancia cuantificadas en biopsia de médula ósea en forma de micrometástasis se relaciona con un peor pronóstico en pacientes con CM.⁷²⁻⁷⁴ Se ha correlacionado la existencia de micrometástasis en médula ósea con características de mayor agresividad como el tamaño tumoral, el grado histológico y el estado ganglionar, pero sin demostrar que se trate de un factor independiente de mal pronóstico. En un estudio, en las pacientes en las que se detectaron micrometástasis en médula, solo en el 30-50% de los casos se desarrollaron metástasis clínicamente detectables tras 10 años de seguimiento.

Las células tumorales circulantes (CTCs) evaluadas en sangre periférica se ha correlacionado con una evolución desfavorable en diferentes estudios.^{75,76} Un estudio con más de 2000 pacientes analizó la presencia de CTCs antes y después del tratamiento adyuvante. Se objetivaron CTCs en el 22% de las pacientes, y dicha presencia de CTCs fue factor pronóstico negativo de SLE (HR 2.11, 95% CI 1.49-2.99) y supervivencia global (SG) (HR 2.18, 95% CI 1.32-3.59).

1.4.5. Subtipos intrínsecos de cáncer de mama.

Los perfiles de expresión génica permiten el estudio simultáneo de la expresión de cientos de genes. De esta manera se pueden clasificar diferentes subtipos de CM, que conllevan diferente pronóstico.⁷⁷⁻⁸¹ La lista de genes que influyen en el diagnóstico diferencial se relaciona básicamente con agrupaciones o “clusters” de genes relacionados con la proliferación celular, la expresión de los receptores hormonales y de HER2).

Los diferentes subtipos intrínsecos que los definen son: Luminales, que pueden ser Luminal A o Luminal B, *Her2-enriched* y Triple Negativo.

Los subtipos luminales se definen por la expresión de genes relacionados con el epitelio luminal normal de las células del tejido mamario y es típico que expresen citoqueratinas 8 y 18. Son los más frecuentes, expresan inmunohistoquímicamente el RE y RP y genes relacionados con la vía de activación de los receptores hormonales.

Luminal A y B se diferencian en características moleculares y en el diferente pronóstico. El de mejor pronóstico es el Luminal A y representa cerca del 40% de los casos. Se caracteriza por una alta expresión de genes relacionados con el RE, baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular y el HER2.

El Luminal B es menos frecuente, representando aproximadamente el 20% de los casos. Igualmente expresan genes relacionados con el RE, aunque en menor medida que los Luminal A. Se caracterizan por una alta expresión de genes relacionados con la proliferación celular y su pronóstico es más desfavorable que los Luminal A.

HER2-enriched representa un 10-15% de todos los CM y se diferencia por una alta expresión de genes HER2 y de proliferación celular. Sin embargo, el genotipo *HER2-enriched* no es sinónimo de fenotipo HER2 (que se diagnostica por sobreexpresión o amplificación de HER2) y viceversa. Reseñar que hasta un 30% de los tumores *HER2-enriched* son catalogados por técnicas inmunohistoquímicas convencionales HER2 negativos.

El subtipo que no expresa RE, RP y HER2 representa a un subgrupo heterogéneo denominado triple negativo (TN). No todos los tumores *basal-like* son triple negativos y viceversa. El subtipo *basal-like* es el más estudiado y se define por alta expresión de genes de proliferación, citoqueratinas basales y pérdida de expresión de genes relacionados con el control del ciclo celular, que se correlacionan con un peor pronóstico. Representan un 10-15% de todos los casos de CM. Dentro de la enfermedad triple negativa se han redefinido subgrupos. Estos subgrupos dependen del análisis genético que se haya utilizado. Una de las clasificaciones más conocidas es que los clasifica en 5 subtipos: 1) TN de tipo basal (BL-TNBC), definido por deficiencia en la

reparación del ADN y la expresión de la vía del factor de crecimiento 2) TN de tipo mesenquimal (ML-TNBC), con características de transición epitelial a mesenquimal (EMT) y células *stem-cells* (CSC) 3) TN asociado al sistema inmune (ITNBC) 4) TNBC luminal / apocrino (LA-TNBC), con sobreexpresión del receptor de andrógenos (AR) y 5) TNBC *HER2-enriched* (HER2e-TNBC).^{82,83} Cada subgrupo tiene potenciales dianas terapéuticas actualmente en desarrollo.⁸⁴

Por otra parte, tenemos los perfiles mutacionales que difieren de las clasificaciones del subtipo molecular. Las mutaciones predominantes en los tumores Luminal A son en PIK3CA (45%), seguidas de MAP3K1, GATA3, TP53, CDH1 y MAP2K4. Los Luminal B presentan mayor frecuencia de mutaciones en TP53 y PIK3CA (aproximadamente en el 30% para ambas). Los tumores *HER2-enriched* tienen una alta tasa de mutaciones en TP53 (hasta un 72%) y en PIK3CA (39%). Los tumores *Basal-like* tiene una frecuencia de mutaciones muy altas en TP53 de hasta el 80%.

En la práctica clínica habitual diaria en la gran mayoría de las instituciones no se utilizan los perfiles de expresión génica para caracterizar los subtipos. Hoy en día se clasifican los tumores mediante técnicas inmunohistoquímicas, por motivos técnicos y económicos. Existen definiciones subrogadas para los subtipos intrínsecos de CM, en función del análisis inmunohistoquímico, de acuerdo con los consensos de St. Gallen 2015⁸⁵ y por las recomendaciones de la Guía de Práctica clínica de la ESMO⁸⁶ entre otros organismos. Para diferenciar los tumores Luminal A y B se han utilizado diferentes definiciones, la más utilizada y práctica es la clasificación de *Maisonneuve*.⁸⁷ (Tablas 11 y 12).

Tabla 11. Clasificación subrogada de los subtipos intrínsecos *St Gallen* 2015

Subtipo intrínseco	Características
Triple Negativo	RE, RP, y HER2 Negativos
Receptor hormonal negativo y HER2-positivo	RE y RP Negativos; HER2 + (3+; 2+ Fish Amplificado)
Receptor hormonal positivo y HER2-positivo	RE y/o RP Positivos; HER2 + (3+; 2+ Fish Amplificado)
Receptor hormonal positivo y HER2-negativo; tumor Luminal como espectro:	RE and/or RP positivo $\geq 1\%$
<ul style="list-style-type: none"> Alta expresión de receptor, baja proliferación, baja carga tumoral ("<i>Luminal A-Like</i>") 	<ul style="list-style-type: none"> Test genómico multiparamétrico de "bajo riesgo" si estuviera disponible. ER/RP alto y Ki-67^b bajo.
<ul style="list-style-type: none"> Intermedio 	<ul style="list-style-type: none"> Test genómico multiparamétrico 'intermedio' si estuviera disponible ^c.
<ul style="list-style-type: none"> Baja expresión de receptor, alta proliferación, alta carga tumoral ("<i>Luminal B-Like</i>") 	<ul style="list-style-type: none"> Test genómico multiparamétrico de "alto riesgo", si estuviera disponible. RE/RP bajo con Ki-67^b claramente alto. Grado histológico 3, invasión linfovascular extensa.

^a Los valores de RE entre 1% y 9% se consideraron equívocos.

^b Las puntuaciones de Ki-67 deben interpretarse según las referencias del laboratorio local: por ejemplo, si un laboratorio tiene una puntuación media de Ki-67 en tumores con receptor positivo del 20 %, los valores del 30 % o superiores podrían considerarse claramente altos; las del 10% o menos claramente bajas.

^c No todos los tests genómicos multiparamétricos aportan una puntuación intermedia.

Tabla 12. Definición subrogada de Luminal A y B. Clasificación de *Maisonneuve*.

Subtipo intrínseco	Definición subrogada clinicopatológica
Luminal A	<p><i>"Luminal A-like"</i></p> <p>Debe cumplir...</p> <ul style="list-style-type: none"> • RE+ • y HER2- <p>y al menos 1...</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ki67 bajo (<14%) • o Ki67 intermedio (14% a 19%) y RP alto ($\geq 20\%$)
Luminal B (HER2 negativo)	<p><i>"Luminal B-like (HER2 negativo)"</i></p> <p>Debe cumplir...</p> <ul style="list-style-type: none"> • RE+ • y HER2- <p>y al menos 1...</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ki67 intermedio (14% a 19%) y RP negativo o baja expresión (<20%) • o Ki67 alto ($\geq 20\%$)

1.4.6. Plataformas genómicas.

Las plataformas genómicas tienen la capacidad de definir diferentes perfiles pronóstico mediante técnicas que permiten analizar a la vez cientos de genes.

Existen plataformas que ya se usan de forma rutinaria en la práctica clínica diaria, como complemento de las técnicas convencionales, cuyo objetivo principal es catalogar mejor el pronóstico de los tumores luminales y determinar quién se puede beneficiar de una quimioterapia adyuvante. En la tabla 13 se exponen las principales plataformas comercializadas hasta la fecha.

Mammaprint® (Amsterdam 70-gene profile): Utiliza tecnología de *microarrays* y es capaz de definir el pronóstico independientemente de la expresión del RE, incluso para aquellas con sobreexpresión de HER2. Aunque clasifica a los tumores de forma dicotómica (alto o bajo riesgo), recientemente se ha asignado un nuevo subgrupo de excelente pronóstico (ultrabajo riesgo). Inicialmente sus resultados fueron validados de forma retrospectiva en estudios previos de largo seguimiento. En uno de los principales estudios superó a los factores pronóstico clásicos

en la capacidad de predecir la recidiva de enfermedad en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, con un HR 7.17(95% CI 1.81-28,43; p=0.005). Además, la plataforma pudo identificar con precisión a las pacientes que tenían un excelente pronóstico incluso con ganglios positivos, que podrían evitar la quimioterapia adyuvante⁸⁸. Posteriormente se diseñó el estudio pivotal, prospectivo y aleatorizado, fase III denominado MINDACT, que incluyó pacientes pN1 (hasta 3 ganglios positivos) y sin afectación ganglionar. A las pacientes se les determinó el riesgo por factores clínico-patológicos básicos y por otro lado por plataforma genómica. El estudio clasificó las pacientes en tres grupos: 1) bajo riesgo por plataforma y por factores clínico-patológicos, que recibieron solo hormonoterapia, 2) pacientes de alto riesgo por plataforma y factores clásicos, que recibieron quimioterapia además de la hormonoterapia posterior, y 3) pacientes cuyo resultado entre plataforma y factores convencionales fue discordante. A estas últimas pacientes se les aleatorizó a recibir quimioterapia en función de la plataforma o de los factores convencionales clásicos. Las pacientes de alto riesgo según factores clínico-patológicos, pero con bajo riesgo por plataforma y que no fueron tratadas con quimioterapia obtuvieron bajas tasas de recidiva, por lo que se concluyó que la plataforma fue capaz de identificar un subgrupo de pacientes de alto riesgo clínico que no necesitaron quimioterapia adyuvante. La supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años para este subgrupo de pacientes fue del 94,7%.⁸⁹ Con un seguimiento más maduro que se acerca a los 9 años, *Mammaprint*[®] mostró una capacidad de identificar entre las mujeres con alto riesgo clínico un subgrupo de pacientes con un riesgo genómico bajo que tenían una excelente supervivencia libre de metástasis a distancia sin haber recibido quimioterapia. Para estas mujeres, la magnitud del beneficio de agregar quimioterapia a la terapia endocrina sigue siendo clínicamente no relevante y este beneficio no mejora con la afectación ganglionar. Sin embargo, en un análisis *ad hoc*, el beneficio de la quimioterapia parece depender de la edad, ya que solo se observa en mujeres menores de 50 años donde alcanza un umbral clínicamente relevante. Posiblemente el beneficio se relacione con la supresión de la función ovárica inducida por la quimioterapia. Se necesitan más estudios en mujeres premenopáusicas que puedan dilucidar dicha cuestión.⁹⁰

OncotypeDX[™] (21-genes *Recurrence Score* (RS)): utiliza el análisis de ARN, mediante RT-qPCR (reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción). *OncotypeDX*[™] ha sido validada tanto como una herramienta pronóstica (de forma prospectiva) como predictiva (de forma retrospectiva a través de ensayos clínicos ya finalizados). El cálculo del RS se procede a través una fórmula matemática donde 16 genes están incluidos, junto con otros 5 genes denominados de referencia. El resultado se denomina *Recurrence Score* (RS) y según los puntos de corte se pueden clasificar en 3 grupos pronóstico: bajo, alto y riesgo intermedio. Existe evidencia con

ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, TAYLORx y RxPONDER, en pacientes NO y posmenopáusicas N1.⁹¹⁻⁹⁴

Prosigna[®] (*PAM50 Risk of Recurrence score (ROR)*): test que incluye a 50 genes, que se basa en el subtipo intrínseco de CM determinado por PAM50. Utiliza la tecnología *n-Counter*[®]. En base a PAM50, a un módulo de proliferación y al tamaño tumoral se determina el ROR y clasifica los tumores 3 grupos: alto, intermedio y bajo riesgo de recidiva. *Prosigna*[®] ha validado su valor pronóstico mediante análisis retrospectivos de ensayos clínicos aleatorizados con largo seguimiento, habiéndose confirmado su utilidad clínica en diferentes estudios, principalmente en tumores sin afectación ganglionar.^{95,96,97}

EndoPredict[®] (EP): utiliza también el análisis de ARN, mediante RT-qPCR de 11 genes, incluyendo 3 genes de referencia. Se ha validado con muestras de dos estudios fases III de largo seguimiento como son el ABCSG-6 y ABCSG-8⁹⁸ demostrando ser un factor pronóstico independiente. EP es capaz de clasificar a pacientes con tumores luminales de muy bajo riesgo de recidiva sin necesidad de quimioterapia.⁹⁹

Breast Cancer Index[®] (BCI): se basa en la ratio de expresión de 2 genes: *HOXB13-to-IL17BR* (H:I ratio) y el *Molecular Grade Index* (MGI). Se basa en la cuantificación de ARN mediante RT-qPCR. En pacientes con tumores luminales tratadas con tamoxifeno¹⁰⁰, comparado con los factores pronósticos convencionales, BCI demostró clasificar el pronóstico de forma significativa e independiente (OR: 7.3, 95% CI 2.1-26). Estudios posteriores se han basado en catalogar el BCI como factor pronóstico y predictivo de beneficio a la HT adyuvante.^{101,102}

Tabla 13. Principales plataformas genómicas en cáncer de mama.

	MammaPrint®	OncotypeDX®	Prosigna®	EndoPredict®	BCI®
Lugar de realización	Centralizado (Holanda)	Centralizado (EEUU)	Local o centralizado	Local o centralizado	Centralizado (EEUU)
Tecnología	<i>Microarray</i>	RT-qPCR	<i>nCounter</i>	RT-qPCR	RT-qPCR
Nº de genes	70	21	58	12	7
Integración de factores clínico-patológicos	No	No	Sí	Sí	No
Score continuo	No (resultado dicotómico)	Sí	Sí	Sí	Sí
Clasificación	Bajo y Alto Riesgo	Bajo, Intermedio y Alto Riesgo	Bajo, Intermedio y Alto Riesgo	Bajo, Alto Riesgo	Bajo, Alto Riesgo
Subtipo tumoral	BluePrint	No	PAM50	No	No
Nivel de evidencia pronóstico ESMO	IA	IA	IB	IB	IB

1.5. TRATAMIENTO.

El manejo de las pacientes con CM es el paradigma del tratamiento multidisciplinar. *Grosso modo*, los tratamientos fundamentales son la cirugía, la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT), la hormonoterapia HT y el tratamiento biológico o dirigido. Las decisiones más importantes en cuanto a la modalidad terapéutica y a su secuencia de administración deben de ser determinadas en un comité de expertos que incluya a cada una de las especialidades competentes, lo que comúnmente se denomina comité de tumores. A continuación, se detallan las principales modalidades de tratamiento.

1.5.1. Cirugía.

La cirugía ha evolucionado considerablemente. Mientras que inicialmente se utilizaban técnicas mutilantes, en la actualidad predominan las cirugías conservadoras con mejor resultado estético y funcional.

1.5.1.1. Cirugía conservadora de la mama.

La cirugía conservadora consiste en la extirpación selectiva del tumor con adecuados márgenes quirúrgicos manteniendo así la forma natural de la mama, consiguiendo un resultado estético óptimo.

Ya en los años 30, los grupos de *Baclesse* en Francia y *Keynes* en Inglaterra propusieron la cirugía conservadora seguida de RT como una alternativa a las mastectomías.¹⁰³

No fue hasta la década de los 70 con los trabajos de *Veronesi*, *Fisher* y *Sarrazin* cuando se inició la era moderna de la cirugía conservadora. *Veronesi et al*¹⁰⁴ compararon pacientes sometidas a mastectomía radical tipo *Halsted* con pacientes las que se realizaron una cirugía conservadora cuadrantectomía seguida de RT, no objetivando diferencias respecto a SLE ni SG.

Fisher et al publicaron los resultados del *National Surgical Adjuvant Breast Project*¹⁰⁵, estudio que incluyó pacientes con CM estadios I-II con tumores de hasta 4 cm. Las pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en 3 grupos: el primer grupo se sometió a mastectomía radical modificada, el segundo grupo a cirugía conservadora y LA sin RT, y el tercer grupo a cirugía ocnservadora con LA y RT. Tras 8 años de seguimiento, no hubo diferencias en supervivencia.

Son múltiples los estudios que han demostrado que la cirugía conservadora es segura, con supervivencia similar a la mastectomía.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

La cirugía conservadora seguida de RT adyuvante es el tratamiento estándar actual del CM en estadios precoces.

Actualmente, se ha demostrado que ampliar los márgenes de resección del tumor no mejora los resultados, por lo que se considera un margen oncológicamente adecuado si el tumor no toca la tinta en la pieza quirúrgica.^{109,110}

Sin embargo, se debe de recordar que no siempre se consigue un resultado cosmético adecuado. En algunos estudios se cifran en torno al 25% de los casos.^{111,112}

Las deformidades más frecuentes tras la cirugía conservadora son la deficiencia de tejido glandular, las retracciones cutáneas cicatriciales derivadas de las exéresis amplias de tejido sumado a los efectos de la RT posterior, las deformidades y retracción del complejo areola-pepón, la reducción de la ptosis mamaria y la asimetría del surco inframamario como consecuencia de la fibrosis y posterior retracción secundaria a la RT.¹¹³

Con el fin de evitar estos defectos cosméticos se han ido desarrollando técnicas de cirugía oncoplástica, que permiten la exéresis de mayores volúmenes mamarios preservando una estética satisfactoria.^{113,114}

1.5.1.2. Mastectomía.

Incluso la cirugía radical ha evolucionado con el tiempo. Las técnicas utilizadas inicialmente ya no se usan en la actualidad porque se trataban de técnicas muy radicales con una importante repercusión a nivel estético y funcional.

Se han desarrollado técnicas de mastectomía con conservación de piel y del complejo areola-pepón, que cada vez tienen un papel más relevante en el tratamiento del CM.¹¹⁵ Las indicaciones de la mastectomía se detallan en la Tabla 14.

1.5.1.1. Linfadenectomía axilar.

La linfadenectomía axilar (LA) ha sido históricamente la técnica quirúrgica empleada de rutina para la estadificación axilar. Entre los beneficios de la LA en pacientes con ganglios axilares positivos están el control de la enfermedad y su valor pronóstico como guía del tratamiento sistémico posterior. El impacto de la LA en la supervivencia ha sido siempre tema de discusión. Los estudios objetivan resultados contradictorios al respecto. No se ha podido establecer si el beneficio de la LA se debe a la cirugía en sí o a los tratamientos adyuvantes que se aplican en función de los resultados patológicos. El impacto en la supervivencia de la LA ha sido ampliamente estudiado, con resultados contradictorios.^{116,117} Un metaanálisis publicado no

pudo comprobar que la LA aportaba un beneficio en el pronóstico de las pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico.¹¹⁸

El dudoso impacto en supervivencia y la comorbilidad han hecho que la tendencia a realizar LA haya disminuido en el tiempo. Actualmente la indicación de la LA, en pacientes que no han recibido tratamiento sistémico previo, se mantiene en tumores localmente avanzados o inflamatorios, con afectación axilar clínica o tras un resultado de alta carga tumoral si se ha realizado la BSGC.



Tabla 14. Indicaciones de mastectomía

Pacientes no candidatas, o que no se considera satisfactorio, a tratamiento conservador
Tumores multicéntricos con 2 o más tumores primarios en cuadrantes diferentes ^a
Microcalcificaciones difusas en la mamografía
Historia de radioterapia previa de la mama ^b
Embarazo ^c
Comorbilidad que contraindique la radioterapia.
Márgenes de resección persistentemente afectos a pesar de intentos razonables de re-escisión
Grandes dimensiones del tumor en relación con el tamaño de la mama ^d
Elección de la paciente.
Para evitar la necesidad de radioterapia posterior, evitar los controles radiológicos o nuevas biopsias, o incluso por fobia a la recidiva local ^e
Profilaxis-reducción de riesgo
Portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 y otros genes de moderada penetrancia o casos de agregación familiar
<p>^a En algunas situaciones, cuando existen varios tumores alejados, pero estos pueden extirparse con un resultado estético satisfactorio, puede plantearse la cirugía conservadora o considerarse las técnicas de cirugía oncoplástica conservadora. ^b que incluya el segmento de mama afecto cuando, combinada con el tratamiento propuesto para el tumor, resulte en una dosis excesiva total de radiación inaceptable para la pared torácica. Esto incluye pacientes que han recibido radioterapia previa como tratamiento para un CM previo, así como radiación en la pared torácica por otras patologías, como linfoma de Hodgkin. ^c En el 3er trimestre se puede realizar una tumorectomía y demorar la RT hasta después del parto, por lo que no se consideraría una indicación absoluta de cirugía radical. ^d Esta indicación es relativa ya que con el tratamiento preoperatorio se puede reducir el tamaño tumoral y aumentar las posibilidades de cirugía conservadora y con la oncoplastia se consigue extirpar tumores de mayor tamaño con resultados cosméticos aceptables. ^e Se debe informar detalladamente de los pros y contras de cada técnica quirúrgica, respetando en última instancia la decisión personal de cada paciente.</p>

1.5.1.2. Biopsia selectiva del ganglio centinela.

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) evalúa la invasión ganglionar en pacientes con axila clínicamente negativa, independientemente de si han recibido tratamiento sistémico previo.¹¹⁹ El ganglio centinela (GC) es la vía inicial que acoge las células malignas que se han diseminado por los canales linfáticos.¹²⁰ La técnica consiste en la inyección de un trazador en el parénquima mamario que a través de los vasos linfáticos alcanza el mismo ganglio que alcanzarían las células tumorales. De esta modo se puede reconocer dicho ganglio, ser extirpado y analizado. El principal rol de la BSGC consiste en su capacidad de predecir el estado de la afectación ganglionar restante ya que, si el GC no es positivo para células malignas, la probabilidad de que haya más ganglios infiltrados es realmente muy baja. En las pacientes cN0, la BSGC ha sido validada en diferentes estudios de forma consistente para una correcta estadificación axilar. En caso de no existir células tumorales en el GC, se indica la no realización de la LA.^{119,121}

Es conocido que la BSGC es un método seguro en las pacientes cN0 que no han sido expuestas a tratamiento neoadyuvante. En los últimos años, la BSGC ha ido progresivamente ganando terreno en el escenario de la neoadyuvancia, primero en las pacientes con tumores cN0 y posteriormente en las cN1 que tenían una buena respuesta clínica y radiológica.

La BSGC ha constituido un reto en los últimos años ya que el tratamiento sistémico primario y la propia afectación tumoral inicial puede inducir cambios fisiológicos en el sistema linfático pudiendo favorecer la tasa de falsos negativos.¹²²

En los casos cN0, se considera apta la BSGC tanto previo a la neoadyuvancia como posterior al mismo. Diferentes estudios han demostrado tasas de identificación de la BSGC tras QT neoadyuvante similares a las obtenidas en pacientes con estadios precoces sin tratamiento sistémico previo. Un metaanálisis con un total de 1456 pacientes de 16 estudios objetivó una tasa de identificación del GC de 96% (IC 95% [95 %-97 %]), y una tasa de falsos negativos de 6% (IC 95% [3 %-8 %]).¹²³

En los casos cN+ que reciben QT neoadyuvante, la realización de BSGC está recomendada tras comprobación clínico-radiológica de negativación de la afectación ganglionar axilar. Diferentes estudios (ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC) han evaluado la BSGC en pacientes cN1 al diagnóstico tras la QT neoadyuvante. De acuerdo con las conclusiones derivadas de dichos estudios, se puede indicar la técnica asumiendo una tasa de falsos negativos inferior al 10% si se utilizan 2 trazadores y se extraen un mínimo 3 GC. Un metaanálisis de 13 estudios respalda dichas recomendaciones.¹²⁴⁻¹²⁷ Entre las estrategias para disminuir más la tasa de falsos negativos tras la QT neoadyuvante está la disección axilar dirigida, que combina la BSGC y la

extirpación del ganglio marcado inicialmente afecto y marcado previamente a la intervención quirúrgica.¹²⁸

1.5.2. Radioterapia.

Se basa en la administración de radiaciones ionizantes sobre un área con riesgo de recaída, intentando preservar en la medida de lo posible los órganos sanos vecinos.

Se puede administrar de distintas vías, solas o en concomitancia: radioterapia, braquiterapia (BT), en la que la fuente de irradiación está en contacto con la mama y el volumen a tratar queda circunscrito al interior del volumen en riesgo, y RT intraoperatoria (RIO), que se realiza durante la cirugía, permitiendo la localización del lecho de forma muy precisa. Tanto la BT como la RIO pueden utilizarse como tratamiento exclusivo (irradiación parcial de la mama) o como sobredosificación (*boost*). Con el desarrollo de la oncoplastia, el boost con RIO permite administrar la RT de forma directa en el lecho tumoral tras la tumorectomía, realizando posteriormente la reconstrucción oncoplástica en el mismo acto con seguridad oncológica y adecuados resultados estéticos.¹²⁹

1.5.2.1. Radioterapia tras tumorectomía.

Una de las principales indicaciones de la RT adyuvante es tras un tratamiento quirúrgico conservador, consiguiendo tasas de recidiva a nivel local similares a las cirugías radicales.^{130,131}

En el metaanálisis de *Darby*¹³², a 10 años, la RT disminuyó el riesgo de recaída del 35 al 19,3% ($p < 0,0001$), y además aumentó la supervivencia específica de cáncer de mama del 21 al 25% ($p = 0,00005$). El efecto sobre la disminución de las recaídas no depende de la edad ni de las características de la neoplasia.^{133,134}

El esquema de RT tradicional se basa en la administración de 45-50 Gy (dosis total) en fracciones de 1,8-2 Gy/día, 5 días a la semana en 25 fracciones (5 semanas). Actualmente el estándar es un esquema hipofraccionado basado en fracciones de 2,67 Gy/día durante 3 semanas (15 fracciones)^{135,136}. De esta forma se aumenta la calidad de vida de las pacientes sin alteración significativa de la toxicidad.

Recientemente, ya que la gran mayoría de las recaídas locales son próximas a la cicatriz de tumorectomía, la irradiación exclusiva del lecho quirúrgico (irradiación parcial acelerada de la mama) es potencialmente una opción. En la tabla 15 se detallan las indicaciones de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (se deben de cumplir todas las condiciones).¹³⁷

Tabla 15. Indicaciones de irradiación parcial acelerada de la mama.

Edad ≥ 50 años
Carcinoma ductal de tipo no especial (NOS)
Tumor ≤ 3 cm
Sin invasión ganglionar
Sin invasión linfovascular
Sin presencia de carcinoma ductal in situ circundante
Márgenes libres

Para este tipo de RT las técnicas utilizadas permiten una mayor conformación de la dosis en la zona a tratar, con una dosis menor sobre los tejidos sanos.^{138,139} Las tasas de recidiva local son equivalentes a las de la RT externa.¹⁴⁰ Además conlleva un menor tiempo de tratamiento lo que contribuye en una mejoría de la calidad de vida.

1.5.2.2. Radioterapia tras cirugía radical.

La RT está indicada sobre la pared torácica y áreas ganglionares tras mastectomía en pacientes con alto riesgo de recidiva, que se detallan a continuación en la tabla 16.¹⁴¹ Un solo criterio sería suficiente para indicar el tratamiento.

Tabla 16. Criterios para indicación de RT tras cirugía radical.

Tumores mayores de 5 cm
Márgenes quirúrgicos afectos
Invasión ganglionar tumoral
Extensión extracapsular ganglionar

En estos casos la RT aporta una reducción en las tasas de recidiva locorregional. En caso de afectación ganglionar, la RT consigue una disminución en la tasa de recidiva local a 5 años del 23 al 6%, y un aumento de supervivencia CM específica del 56% al 61% ($p < 0,02$).

1.5.2.3. Radioterapia sobre áreas ganglionares.

La RT en cadenas ganglionares en caso de invasión ganglionar consigue una disminución en el riesgo de recaída. Clásicamente se utilizaban los criterios de afectación de más de 3 ganglios o invasión extracapsular ganglionar. De acuerdo con los resultados del ensayo EBCTCG-2005¹⁴¹ el beneficio de la RT sobre áreas ganglionares se ha extendido a los casos de 1-3 ganglios afectos. A 5 años, se ha objetivado una magnitud similar en la reducción de la tasa de recaída local entre las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos y con más de 3 ganglios (12% vs 14%). El metaanálisis de *Darby et al*¹³² confirmó dichos resultados, objetivando una disminución del riesgo de recaída locorregional a 10 años así como de muerte específica por CM a 15 años. Por lo que actualmente, está demostrado el beneficio de la RT a nivel axilar, en caso de diseminación ganglionar, independientemente del número de ganglios afectos.

Con la llegada de la BSGC, la RT está adquiriendo un mayor protagonismo en el control de la enfermedad locorregional. De acuerdo con el ensayo *ACOSOG Z0011143*, se puede obviar la LA en pacientes con afectación de 1 o 2 GC positivos, administrando RT en las áreas ganglionares para controlar la enfermedad ganglionar subclínica. El ensayo *AMAROS*¹⁴² que ha comparado la LA con la irradiación ganglionar en pacientes con tumores menores de 5 cm con BSGC positiva, ha evidenciado resultados similares en ambos brazos siendo la tasa de recidiva local de 0,93% en el grupo de LA y de 1,82% en el grupo de RT axilar y con una reducción de la toxicidad con la RT.¹⁴³ Los resultados del estudio *OTOASOR (Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy)*¹⁴⁴, realizado en pacientes con tumores en estadios precoces (tamaño <3 cm) y con GC positivo, tampoco han evidenciado diferencias en recidivas axilar ni en supervivencia entre la LA y la RT a nivel axilar.

El metaanálisis de *Zhang et al*, no ha demostrado diferencias en tasa de recidiva local y axilar en pacientes sin afectación clínica al diagnóstico, pero con GC positivo, tratadas con LA o RT a nivel axilar¹⁴⁵. Actualmente, todavía no hay suficiente evidencia para poder obviar la RT en pacientes con afectación ganglionar clínica al diagnóstico, que reciben tratamiento neoadyuvante, y GC positivo. Son varios los estudios en los que se está evaluando la administración de RT axilar en este subgrupo grupo.¹⁴⁶

En cuanto a la RT sobre la cadena mamaria interna los resultados a 15 años del estudio EORTC 22922/10925¹⁴⁷ han mostrado un aumento de la supervivencia CM específica y disminución de las recidivas en los estadios I-III aunque no se ha podido demostrar una mejoría en SG. La mayor toxicidad cardiovascular de la RT en esta área condiciona su indicación para los casos en que existe una afectación patológica o clínica de los ganglios de la cadena mamaria interna.

1.5.3. Tratamiento sistémico.

El objetivo del tratamiento sistémico es reducir el riesgo de recidivas, tratando de eliminar la enfermedad oculta micrometastásica que pueda estar ya presente al diagnóstico pero que no hemos podido identificar mediante técnicas de imagen. Los tratamientos sistémicos han demostrado cumplir su función principal de reducir las recidivas y por consiguiente también de aumentar la supervivencia de las pacientes diagnosticadas de CM.¹⁴⁸

Entre los tratamientos sistémicos utilizados de manera rutinaria en el CM están la hormonoterapia (HT), la quimioterapia (QT) y los tratamientos biológicos o dirigidos contra diana.

El *timing* de la administración del tratamiento sistémico se clasifica en tres grandes grupos. Se considera neoadyuvante cuando se administra previo a un tratamiento curativo local como la cirugía y adyuvante si es posterior a ésta, y sistémico para enfermedad diseminada en caso de pacientes con metástasis a distancia no susceptibles de tratamiento curativo.

A continuación, se exponen los principales modalidades terapéuticas.

1.5.3.1. Hormonoterapia adyuvante.

El tamoxifeno ha sido durante muchos años el máximo exponente de los tratamientos hormonales. Un metaanálisis realizado con un seguimiento >15 años y con más de 80.000 pacientes, demostró que tamoxifeno administrado durante 5 años reducía un 41% el riesgo anual de recidiva y un 34% el riesgo anual de mortalidad en pacientes con tumores con expresión del RE.¹⁴⁹ Estudios fase III han evaluado administrar tamoxifeno adyuvante de forma extendida, es decir durante más de 5 años. El estudio ATLAS que incluyó más de 12 000 pacientes

randomizadas a recibir 5 años *versus* 10 años de tamoxifeno, objetivó una disminución en las recidivas (617 *versus* 711, $p=0,002$) y de la mortalidad específica de CM (331 *versus* 397, $p=0,01$), sin embargo se objetivó un aumento de cáncer endometrial (riesgo relativo, 1,74, $p=0,0002$).¹⁵⁰ El estudio aTTom demostró que continuar con el tamoxifeno hasta 10 años en vez de 5 se relaciona con menores recidivas a partir del séptimo año, y una menor mortalidad específica de CM más allá de los 10 años.¹⁵¹

Los inhibidores de aromatasa (IA) han aparecido posteriormente al tamoxifeno. Son muchos los estudios que han evaluado el rol de los IA en el escenario de la adyuvancia. En la mayoría de ellos se intentó demostrar que los IA eran superiores a tamoxifeno y si extender la hormonoterapia con IA de forma secuencial tras el tamoxifeno aportaba un beneficio en pacientes posmenopáusicas. Su papel se ha evaluado en diferentes escenarios: de inicio en lugar de tamoxifeno^{152,153}, secuencial tras un periodo previo de tamoxifeno de 2 o 3 años^{154,155} o como tratamiento extendido tras los 5 años de tamoxifeno estándar¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. En general, los estudios que han incluido el IA han podido demostrar resultados superiores en SLE. No se ha objetivado diferencias entre los diferentes IA en términos de eficacia. La duración del tratamiento con un IA o la mejor secuencia con tamoxifeno no está totalmente elucidada. Lo que sí se recomienda es utilizar el IA de entrada o de forma secuencial tras un periodo de tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de las pacientes posmenopáusicas. El rol de los IA y de la castración química o quirúrgica (ablación ovárica) en pacientes premenopáusicas ha sido tema de debate, hasta la comunicación de resultados de dos estudios (TEXT y SOFT)^{159,160}. El estudio TEXT randomizó exemestano + triptorelina *versus* tamoxifeno + triptorelina en pacientes que podían o no haber quimioterapia previamente. El Estudio SOFT randomizó exemestano + ablación ovárica *versus* tamoxifeno + ablación ovárica y respecto a tamoxifeno en pacientes que habían sido tratadas con quimioterapia. Un análisis combinado de ambos estudios, tras una mediana de seguimiento de 68 meses (comparando exemestano + ablación ovárica *versus* tamoxifeno), objetivó resultados significativos a favor de IA + ablación ovárica en términos de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (91,1% *vs* 87,3%; HR 0,72; 95%CI, 0,6-0,97). No hubo diferencias en SG a 5 años. Por otra parte, en el estudio SOFT, no se objetivaron diferencias en SLE en el grupo de tamoxifeno + ablación *versus* tamoxifeno (86,6% *versus* 84,7%; $p=0,1$), pero sí se demostraron diferencias estadísticamente significativas en las pacientes menores de 35 años.

Respecto a la HT destacar el papel de los iCDK4/6. Abemaciclib añadido a la HT adyuvante para el CM de alto riesgo con RE+, HER2 negativo, ganglios positivos, ha demostrado un aumento de supervivencia libre de enfermedad en el ensayo fase III abierto y aleatorizado monarchE, sin embargo de momento no se ha traducido en un aumento de supervivencia global.¹⁶¹ Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente 1:1 para recibir tratamiento hormonal estándar con

o sin abemaciclib 150 mg por vía oral dos veces al día durante 2 años. A 4 años, la diferencia absoluta en la supervivencia libre de enfermedad fue del 6,4 % (85,8 % [IC del 95 % 84,2-87,3] en el grupo de abemaciclib más terapia endocrina frente al 79,4 % [77,5-81,1] en el grupo de terapia endocrina sola). 157 (5,6 %) de 2 808 pacientes en el grupo de abemaciclib más terapia endocrina fallecieron en comparación con 173 (6,1 %) de 2829 pacientes en el grupo de terapia endocrina sola (HR 0,929, IC del 95 % 0,748-1,153;p=0,50). De especial interés es el beneficio de Abemaciclib en pacientes de alto riesgo que han recibido QT neoadyuvante. La QT previa (neoadyuvante frente a adyuvante frente a ninguna) fue un factor de estratificación en el ensayo monarchE, y un análisis exploratorio preespecificado incluyó resultados en pacientes que recibieron QT neoadyuvante. En este subgrupo, el tratamiento con abemaciclib y HT demostró un beneficio clínicamente significativo y relevante en supervivencia libre de enfermedad (hazard ratio, 0,61; IC 95 % [0,47-0,80]) y supervivencia libre de enfermedad a distancia (hazard ratio, 0,61; IC 95 % [0,46-0,81]), que se correspondía con un mejoría absoluta del 6,6 % en las tasas SLE y del 6,7 % en las tasas SLED a 2 años.

Ribociclib añadido a la HT adyuvante también ha demostrado una disminución del riesgo de recurrencia en el ensayo de fase III NATALEE. En este ensayo se eligió una duración de 3 años de ribociclib a una dosis de 400 mg (menor que la que se administra en enfermedad metastásica) para mejorar la tolerabilidad y mantener la eficacia. En el congreso americano de oncología médica (ASCO) del año 2023 se comunicaron los primeros resultados de eficacia. Ribociclib más HT demostró una supervivencia libre de enfermedad significativamente más prolongada que la HT sola (HR, 0,748; IC del 95 %, 0,618-0,906; P = 0,0014); Las tasas de SLE a 3 años fueron del 90,4 % frente al 87,1 %¹⁶².

Sin embargo, otro ensayo fase III con iCDK4/6, PALLAS, no pudo demostrar el beneficio de añadir 2 años de palbociclib al tratamiento hormonal adyuvante para las pacientes con CM en estadios iniciales RE+.¹⁶³

1.5.3.2. Quimioterapia adyuvante.

El tratamiento quimioterápico adyuvante ha demostrado aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes con CM.

Inicialmente, los primeros estudios solo incluyeron pacientes con tumores localmente avanzados o con alto riesgo de recidiva como es la afectación ganglionar. Posteriormente, se objetivó que también al incluir a pacientes de menor riesgo se podían obtener resultados estadísticamente significativos.¹⁶⁴

Se ha demostrado que el beneficio incluye a pacientes independientemente de su edad, del estado de los receptores hormonales y de haber sido expuestas o no a hormonoterapia adyuvante.

Para que exista un beneficio de haber un mínimo de ciclos de tratamiento (mínimo 4 y máximo generalmente ocho), y en general los esquemas más activos son aquellos que contienen antraciclinas y taxanos ya sea de forma concomitante o secuencial.¹⁶⁵

El beneficio de añadir taxanos frente a esquemas que únicamente contenían antraciclinas ha sido determinado en varios estudios. En pacientes con afectación ganglionar se ha podido demostrar beneficio en SLE y SG.¹⁶⁶ Los perfiles de tolerancia y toxicidad son diferentes en función del taxano utilizado (paclitaxel o docetaxel) y la forma de administración (semanal, bisemanal o trisemanal). Paclitaxel semanal se ha posicionado como la opción con la mejor eficacia y tolerancia, a pesar de la neurotoxicidad periférica.¹⁶⁷ Se ha comparado la administración concomitante o secuencial de las antraciclinas y los taxanos, evidenciándose una peor tolerancia en los esquemas concomitantes, por lo que los esquemas más recomendados contienen antraciclinas y taxanos secuenciales. Se ha estudiado el valor de añadir otra quimioterapia como la gemcitabina, sin alcanzar un beneficio significativo.¹⁶⁸

Se conoce el valor predictivo de la expresión de RE en relación con la magnitud del beneficio a QT adyuvante siendo los tumores RE+ los que menos se benefician. Otro factor fundamental a tener en cuenta para el beneficio de la QT adyuvante es la expresión de HER2. Los estudios realizados previo a la aparición de trastuzumab demostraron mayor beneficio de la QT en este subgrupo de pacientes. Particularmente, se objetivó un beneficio significativo de los tratamientos basados en antraciclinas en tumores HER2+.¹⁶⁹

Las firmas genómicas mencionadas previamente nos permiten seleccionar con mayor precisión aquellas pacientes con tumores luminales que se van a beneficiar más de la QT adyuvante. Existen otras herramientas como *Adjuvant! Online* que nos proporciona información para determinar el beneficio de la QT adyuvante en base a las características clínico-patológicas clásicas. Sin embargo, no tiene en cuenta los perfiles moleculares intrínsecos, ni el beneficio de trastuzumab en pacientes HER2+. Por lo que, en la era de la terapia personalizada, las plataformas genómicas parecen ser superiores para predecir el resultado clínico y guiar la terapia que las herramientas predictivas online.¹⁷⁰

En los últimos años, las terapias biológicas o tratamiento antidiaria han supuesto una revolución en el escenario del CM. Los tumores HER2+, clásicamente de mal pronóstico con los tratamientos convencionales, han tenido cambios significativos en la evolución de su pronóstico desde la aparición de trastuzumab. En el año 2005 se publicaron los diferentes ensayos¹⁷¹⁻¹⁷³ en los que añadir trastuzumab (un anticuerpo antiHER2) a la QT estándar producía un aumento

significativo en la SLE y en la SG, con una reducción del riesgo de hasta un 50%. Trastuzumab añadido a la QT se convirtió en el tratamiento estándar de los tumores Her2+. La duración recomendada de tratamiento con trastuzumab es de 1 año de acuerdo con los esquemas utilizados en los principales ensayos pivotaes. Su eficacia se mantiene tanto concomitante con QT, como tras la QT, aunque esta última modalidad con menor impacto en la supervivencia. Las quimioterapias fueron las antraciclinas y los taxanos, siendo una opción válida un esquema sin antraciclinas con carboplatino, docetaxel y trastuzumab. A pesar de que en la mayoría de los estudios las poblaciones analizadas fueron de alto riesgo (afectación ganglionar y tamaño tumoral elevado), el beneficio también existe en tumores pequeños, de acuerdo a resultados de estudios retrospectivos¹⁷³ y a un ensayo Fase II prospectivo.¹⁷⁴

Se ha investigado la adición de pertuzumab, anticuerpo antiHER2 que se une a otro dominio extracelular del receptor HER2, a trastuzumab adyuvante y QT, en estadios iniciales de CM HER2+, en el ensayo aleatorizado fase III Aphinity. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 3 años fueron del 94,1 % en el grupo de pertuzumab y del 93,2 % en el grupo de placebo. En la cohorte de pacientes con enfermedad con ganglios positivos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 92,0 % en el grupo de pertuzumab, en comparación con el 90,2 % en el grupo de placebo (*HR*, 0,77; IC 95% [0,62 a 0,96]; *p*=0,02). En la cohorte de pacientes con enfermedad con ganglios negativos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue del 97,5 % en el grupo de pertuzumab y del 98,4 % en el grupo de placebo (*HR*, 1,13; IC 95% [0,68 - 1,86], *p*=0,64)¹⁷⁵. Tras una mediana de seguimiento de 6 años se han actualizado los datos, confirmándose el beneficio de supervivencia libre de enfermedad invasiva de añadir pertuzumab a la terapia adyuvante estándar para pacientes con CM precoz HER2+ con ganglios positivos. No se ha alcanzado hasta el momento un beneficio significativo en supervivencia global.¹⁷⁶

1.6. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA.

El tratamiento neoadyuvante es aquel administrado antes de un tratamiento local radical, como es el caso de la cirugía. Inicialmente la QT neoadyuvante en CM se indicó en tumores localmente avanzados o inflamatorios, con el objetivo de aumentar la probabilidad de intentar posteriormente un tratamiento local curativo. La indicación ha evolucionado en los últimos años convirtiéndose también en el tratamiento estándar, no solo en tumores localmente avanzados, sino también en estadios más precoces.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

1.6.1. Tratamiento neoadyuvante *versus* adyuvante. Relación con la supervivencia.

Se han realizado diferentes estudios fase III que han comparado en términos de eficacia la QT adyuvante frente a la neoadyuvante, administrando generalmente el mismo esquema terapéutico, sin alcanzar diferencias en supervivencia.^{180,181} (Tabla 17).

El estudio más relevante fue el NSABP B-18¹⁸²⁻¹⁸⁴, que comparó 4 ciclos de AC (adriamicina-ciclofosfamida) administrados preoperatoriamente vs posterior a la cirugía. Se incluyeron 1523 pacientes, 751 fueron asignados para recibir AC preoperatorio y 742 posoperatorio. No existieron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global entre los 2 grupos. Sin embargo, hubo una tendencia en supervivencia libre de enfermedad (*HR*, 0,85, *p*=0,09) y SG (*HR* 0,81 *p*=0,06) a favor de la neoadyuvancia en mujeres menores de 50 años. Igualmente en este estudio se demostró el valor de la respuesta completa patológica (RCp) y su relación con el pronóstico, ya que las pacientes que la alcanzaron presentaron mejor SG (*HR*=0,81, *p*=0,06) y SLE (*HR*=0,85, *p*=0,09).

El estudio EORTC 10902 aleatorizó a 698 pacientes a 4 ciclos de QT FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina-ciclofosfamida) preoperatoriamente vs posterior a la cirugía. Con una mediana de seguimiento de 10 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de tratamiento para la supervivencia global (*HR*, 1,09; IC 95 % [0,83-1,42]; *p*=0,54), ni para la supervivencia libre de enfermedad (*HR*, 1,12; IC 95 % [0,90-1,39]; *p*=0,3), ni para las recidivas locorregionales (*HR*, 1,16; IC 95% [0,77-1,74]). La QT preoperatoria se asoció con un aumento en las tasas de cirugía conservadora.¹⁸⁵

Otro ensayo de especial relevancia fue el estudio ECTO que incluyó un total de 1 355 mujeres con CM operable. Comparó la cirugía seguida de paclitaxel más adriamicina, seguido de CMF adyuvante vs el mismo esquema de QT neoadyuvante seguido de cirugía. No hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad cuando la QT con paclitaxel, adriamicina y CMF se administró antes de la cirugía en comparación con el mismo régimen administrado después de la cirugía (*HR*, 1,21; *p* = 0,18). Sin embargo, la tasa de cirugía conservadora de la mama fue significativamente mayor con la QT preoperatoria (63 % frente a 34 %; *p*<0,001).¹⁸⁶

El metaanálisis de Mauri publicado en el año 2005, compuesto de 9 ensayos aleatorizados incluyendo un total de 2 946 pacientes, comparó la QT neoadyuvante vs la adyuvante. No se encontraron diferencias estadística o clínicamente significativas entre los brazos de terapia neoadyuvante y terapia adyuvante en supervivencia global (*HR*, 1,00; 95% IC [0,90-1,12], supervivencia libre de enfermedad (*HR*, 0,99; IC 95% [0,91 -1,07]), o supervivencia libre de

enfermedad a distancia (HR=0,94, IC 95% (0,83-1.06)). Sin embargo, la terapia neoadyuvante se asoció significativamente con un mayor riesgo de recidivas locorreionales (HR, 1,22; IC 95 % [1,04-1,43]), en comparación con la terapia adyuvante, especialmente en ensayos donde tras una buena respuesta clínica a la neoadyuvancia no se les practicó la cirugía y en su lugar se les administró RT (HR, 1.53, 95% IC [1,11 -2,10]).¹⁸¹

La revisión Cochrane publicada en el año 2007 que comparó QT neoadyuvante vs adyuvante arrojó resultados similares. 14 ensayos fueron analizados que incluyeron un total de 5 500 mujeres. No hubo diferencias en supervivencia global (HR=0,98 ; 95% IC (0,87 - 1,09); p=0,67) ni en supervivencia libre de enfermedad (HR =0.97 ; 95% IC (0.89 - 1.07); p=0.58). La QT preoperatoria aumentó las tasa de cirugía conservadora, pero a coste de una mayor tasa de recidiva locorreional. Sin embargo, esta tasa de recidiva no fue mayor en los casos en que se realizó siempre la cirugía independientemente de la respuesta clínica (HR, 1,12; 95% IC [0,92 - 1,37]; p=0,25).¹⁸⁰

De acuerdo con los resultados expuestos, a nivel de supervivencia, la QT neoadyuvante obtiene los mismos resultados que la adyuvante cuando utilizamos el mismo esquema de tratamiento administrado antes o después de la cirugía. Por lo que cuando diagnosticamos un CM cuyas características clínicas y patológicas indican el tratamiento sistémico con QT, la neoadyuvancia es una opción tan válida como la adyuvancia en términos de beneficio en supervivencia.

Tabla 17. Estudios, metaanálisis y revisiones que compararon el mismo esquema de quimioterapia administrado antes o después de la cirugía.

	n	Estadio	Esquema de QT	Análisis supervivencia
NSABP B-18 ⁽¹⁶⁷⁾	1523	cT1-3,N0-1	ACx4	SLE (HR, 0,85; p=0,09) SG (HR, 0,81; p=0,06)
EORTC 10902 ⁽¹⁶⁸⁾	698	cT1c-4b,N0-1	FECx4	SLE (HR, 1,12; p=0,30) SG (HR, 1,09; p=0,54)
ECTO ⁽¹⁶⁹⁾	1355	cT2-3,N0-1	ATx4→CMFx4	SLE (HR, 1,21; p=0,18) SG (HR, 1,1; p=0,60)
Institut Bergonié ¹⁸⁷	272	cT2-4,N0-1	EVMx3→MTVx3	SLE (HR, n.r.) n.s. SG (HR, n.r.) n.s.
EEUU ¹⁸⁸	53	cT1N1;T2N0-1	FLAC/G-CSFx5	SLE (HR, n.r.; p=0,24) SG (HR, n.r.; p=0,23)
Metaanálisis Mauri ⁽¹⁶⁴⁾	3946	cT0-4;N0-2	9 ensayos	SLE (HR, 0,99; 95% IC 0,91-1,07) SG (HR 1,00; 95% IC 0,9-1,12)
Cochrane ⁽¹⁶³⁾	5500	cT0-4;N0-2	14 ensayos	SLE (HR, 0,97; p=0,58) SG (HR, 0,98; p=0,67)

AC (adriamicina-ciclofosfamida); FEC (5-FU-epirubicina-ciclofosfamida); AT (adriamicina-paclitaxel); CMF (ciclofosfamida-metotrexato-5FU); EVM (epirubicina-vincristina-metotrexato); MTV (mitomicinaC-tiotepa-vindesina); FLAC (5Fu-leucovorin-adriamicina-ciclofosfamida); n.r. (no reportado); n.s. (no estadísticamente significativo); SLE (supervivencia libre de enfermedad); SG (supervivencia global).

1.6.2. Objetivos y ventajas de la quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante.

La QT neoadyuvante obtiene los mismos beneficios en supervivencia que la QT adyuvante, pero además aporta una serie de ventajas al administrarse antes de la cirugía (Tabla 18):

Entre las principales ventajas se incluye reducir el tamaño tumoral (*downstaging*), convertir lo irresecable en resecable, aumentar la tasa de cirugía conservadora en la mama mejorando los resultados estéticos y disminuir las LA gracias a la técnica de BSGC posquimioterapia.^{179,189}

Además, la neoadyuvancia favorece una administración mucho más precoz del tratamiento sistémico, por lo que desde el inicio de se puede actuar sobre los posibles focos de micrometástasis. Permite comprobar in vivo la sensibilidad del tumor al tratamiento aplicado y monitorizar la respuesta al mismo, con posibilidad de modificar el esquema terapéutico en caso de ausencia de respuesta o progresión de enfermedad.

Se trata del escenario perfecto para determinar biomarcadores predictivos y pronósticos, así como la eficacia de nuevas terapias ya que para conseguir resultados significativos no se necesita la participación de tantos pacientes ni tanto tiempo de seguimiento como en los grandes estudios de adyuvancia.

Asimismo, la neoadyuvancia permite modular el tratamiento adyuvante en los casos en los que no se alcanzan una RCp. Concretamente en los tumores HER2+ y triple negativo con enfermedad residual tras neoadyuvancia, T-DM1 y capecitabina adyuvantes aumentan la supervivencia.^{190,191} Igualmente, en pacientes portadoras de mutaciones patogénicas BRCA, Olaparib adyuvante durante 1 año obtiene resultados positivos en supervivencia.¹⁹² La neoadyuvancia proporciona también la ventaja de disponer de más tiempo para realizar un asesoramiento genético cuyo resultado podría influir en la planificación y tipo de intervención quirúrgica (mastectomía y anexectomía bilateral en caso de mutación patogénica).¹⁹³

Tabla 18. Objetivos y ventajas de la quimioterapia neoadyuvante frente a la adyuvante.

Aumentar la tasa de resecabilidad
Aumentar la tasa de cirugía conservadora en mama
Aumentar la tasa de cirugía conservadora en axila
Inicio temprano de tratamiento sistémico
Sensibilidad in vivo al tratamiento
Capacidad de modificar el tratamiento en función de la respuesta
Determinación de biomarcadores predictivos de respuesta
Escenario ideal para testar nuevas terapias en ensayos clínicos
Modulación del tratamiento adyuvante en caso de enfermedad residual
Disponer de tiempo suficiente para obtener el estudio genético antes de la cirugía

1.6.3. Evaluación de la respuesta patológica tras tratamiento neoadyuvante.

1.6.3.1. Respuesta completa patológica como marcador subrogado de supervivencia.

La RCp constituye uno de los principales objetivos en el escenario neoadyuvante.

La definición de RCp ha variado con el tiempo. Se han utilizado desde definiciones laxas que se basaban en la desaparición de la celularidad invasiva en la mama con posibilidad de presencia de carcinoma ductal in situ (CDIS), independientemente de la respuesta a nivel axilar (ypT0/Tis), a ypT0/Tis con ausencia de infiltración axilar (ypT0/Tis ypN0), hasta definiciones más estrictas, que se basaban en la ausencia de células tumorales en mama y axila, así como ausencia de carcinoma in situ (ypT0 ypN0).

El metaanálisis de *Von Minckwitz*, con 6377 pacientes, demostró que las diferencias en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en función de la obtención de la RCp fueron superiores cuando se utilizó una definición más estricta (ypT0 ypN0, *hazard ratio*, 4,04 para SLE y 7,39 para SG), disminuyendo estas diferencias cuando se permitió la presencia de lesiones in situ (ypT0/is ypN0, *HR*, 3,51 para SLE y 5,99 para SG).¹⁹⁴ Sin embargo, en 2012, el metaanálisis de Cortazar realizado por la FDA (U.S. Food and Drug Administration), que incluyó

los estudios del metaanálisis previo, con 11955 pacientes no demostró diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre ypT0ypN0 y ypT0/is ypN0, demostrando que ambas eran acepciones apropiadas de RCp¹⁹⁵.

Por lo que la FDA, en 2013, definió la RCp con fines regulatorios como “ausencia de cualquier celularidad tumoral invasiva en la evaluación del espécimen quirúrgico de la mama y todas las muestras de ganglios linfáticos homolaterales tras haber completado el tratamiento sistémico preoperatorio” permitiendo, por tanto, la presencia de componente in situ residual en la pieza quirúrgica.¹⁹⁶

1.6.3.2. Valor pronóstico de la respuesta completa patológica.

Se ha demostrado en diferentes estudios la relación entre la RCp y el pronóstico de las pacientes, constituyendo un marcador establecido subrogado de supervivencia.

El beneficio no tiene la misma magnitud entre los diferentes subgrupos de CM. En el metaanálisis de *Von Minckwitz et al*¹⁹⁴ se objetivó que la RCp no se relaciona con la supervivencia en tumores luminal A (HR, 1,305, $p=0,39$ para SLE y 1,16, $p=0,75$ para SG). Al contrario que en los subgrupos HER2+ RE- (HR 3,95, $p<0,001$ para SLE y 4,0, $p=0,002$ para SG) y TN (HR 6,02, $p<0,001$ para SLE y 12,41, $p<0,001$ para SG).

En el metaanálisis de *Cortazar* se demostró también el valor de la RCp en el pronóstico de los tumores luminal B sin sobreexpresión de HER2, HER2+ RE- y triple negativo.¹⁹⁵

Guarneri et al. presentaron un análisis retrospectivo con 1731 pacientes tratadas en el MDACC (MD Anderson Cancer Center) entre 1988 y 2005. En pacientes con tumores HER2+ la RCp fue de 15% en pacientes con positividad de RE+ frente a 29% en pacientes con RE- ($p<0,001$). Añadir trastuzumab obtuvo diferencias según la expresión de los receptores hormonales, siendo 2 veces más probable la posibilidad de obtener RCp en tumores con receptores hormonales negativos.¹⁹⁷

El valor pronóstico de la RCp en tumores poco agresivos con baja proliferación como son los luminales A es objeto de controversia. En este subgrupo la obtención de RCp no es un marcador subrogado claramente establecido, por lo que otras consideraciones de cara al pronóstico deberían ser tenidas en cuenta.

Igualmente, la RCp no es un marcador subrogado tan determinante en la supervivencia de las pacientes con tumores RE+/HER2+. El metaanálisis de *Von Minckwitz*, demostró que en tumores HER2+ la RCp difiere significativamente en función del estado del RE, siendo significativamente superior en pacientes sin expresión de receptores hormonales (15% vs 29%, $p>0,001$). Cuando estas pacientes presentan RCp la magnitud del beneficio en el pronóstico es menor,

presentando una menor SLE que las pacientes con tumores triple negativo o HER2positivo/RE-. Al igual que en el caso de pacientes con tumores luminales, la determinación del índice de proliferación Ki67 al diagnóstico podría ser relevante en la magnitud del beneficio del valor pronóstico de la obtención de RCp. Posiblemente tumores HER2+RE+ con una alta proliferación obtengan más beneficio de alcanzar una RCp.

Por último, hay que señalar que no todas las pacientes que obtienen una RCp consiguen curaciones a largo plazo. A pesar de que las recaídas son menos frecuentes tras una RCP, otros factores como la edad, el estado menopáusico, la estadificación inicial, la invasión linfovascular y la extracción de menos de 10 ganglios en la cirugía, se correlacionan con mayores índices de recaídas.¹⁹⁸

1.6.3.3. Sistemas de evaluación de la respuesta patológica.

A pesar de la ausencia de RCp, no todas las pacientes progresan, por lo que no todas tienen el mismo pronóstico. Por lo que se hizo necesario crear herramientas para clasificar en grupos pronóstico aquellas pacientes que no obtenían una RCp.

Diferentes clasificaciones de evaluación de la respuesta patológica tras la neoadyuvancia han sido diseñadas, las más conocidas son las clasificaciones de Miller-Payne (MP) y Residual Cancer Burden (RCB).

La clasificación MP¹⁹⁹ fue introducida en 2003. Se basó en un estudio con 176 pacientes diagnosticadas de CM con un tamaño ≥ 4 cm, tratadas en el *Aberdeen Royal Infirmary* entre 1990 y 1998 con QT neoadyuvante (de 4 a 6 ciclos de QT basada enciclofosfamida, adriamicina y vincristina). La respuesta anatomopatológica se definió en base a un sistema de gradación con 5 *ítems*, basándose en la reducción relativa de la celularidad tumoral en el lecho tumoral entre la biopsia pretratamiento y la pieza quirúrgica.

Los grados de respuesta local definidos en el sistema de Miller-Payne son los siguientes:

- ✓ Grado 1: Ausencia de reducción de la celularidad tumoral.
- ✓ Grado 2: Reducción menor (hasta un 30%) en la celularidad tumoral.
- ✓ Grado 3: Reducción entre el 30% y el 90% en la celularidad tumoral.
- ✓ Grado 4: Desaparición marcada de las células tumorales (>90%), persisten pequeños acúmulos celulares o células dispersas.
- ✓ Grado 5: Desaparición completa de la celularidad invasiva. Se permite la presencia de carcinoma *in situ*.

Los grados 1-4 se categorizan en respuesta patológica parcial y el grado 5 corresponde a RCp. Previamente al desarrollo del sistema de MP no había un método estándar en la evaluación de

la respuesta patológica tras QT neoadyuvante en pacientes con CM, sino que se utilizaban diferentes gradaciones que se basaban solo en cambios en las dimensiones tumorales. Sin embargo, el sistema de MP incorporó la valoración del porcentaje de células tumorales presentes, y no solo las dimensiones del lecho tumoral, hecho éste que lo hizo más apropiado como método para valorar la respuesta patológica tras QT neoadyuvante que los sistemas previamente existentes, dado que la reducción global de la población tumoral tras el tratamiento preoperatorio no siempre impacta en una reducción del tamaño tumoral total dada la posible presencia en el lecho de fibrosis secundaria a necrosis tumoral. La principal desventaja de la clasificación de MP es la ausencia de la incorporación de la evaluación de la respuesta axilar.

De acuerdo con las limitaciones de la clasificación de MP, se desarrolló un nuevo sistema de evaluación patológica que incluyó también la valoración de la celularidad invasiva y estado ganglionar axilar, denominado *Residual Cancer Burden (RCB)* ²⁰⁰. Con el fin de resolver estas limitaciones, *Symmans et al.* desarrollaron una clasificación que incluyó la determinación no solo del tamaño tumoral sino también la valoración de la celularidad invasiva y el estatus ganglionar. RCB fue desarrollado mediante la revisión de los datos anatomopatológicos de pacientes tratadas en el MDACC. En una primera cohorte se incluyeron 241 pacientes tratadas con paclitaxel semanal seguido de FAC (5-FU, adriamicina y ciclofosfamida. La cohorte independiente de validación la constituyó un grupo de 141 pacientes tratadas con 3 ciclos de FAC neoadyuvante y QT adyuvante con 3 ciclos adicionales de FAC. La RCp fue inferior en la cohorte B como consecuencia de una menor duración del tratamiento neoadyuvante (23% vs 16%). Las pacientes con tumores RE+ recibieron hormonoterapia tras finalizar la quimioterapia. El RCB fue calculado como un índice continuo que incluyó la determinación bidimensional del tamaño del lecho tumoral en la pieza quirúrgica, la proporción de células de carcinoma invasivo, el número de ganglios infiltrados y el diámetro de la metástasis de mayor tamaño en los ganglios. RCB es un índice con un valor continuo, donde RCB 0 corresponde a RCp, y el resto de los valores a enfermedad residual. Dentro del espectro de enfermedad residual, se definen tres subgrupos de pacientes con pronóstico diferente, definidos del siguiente modo:

- ✓ RCB I: Mínima enfermedad residual.
- ✓ RCB II: Moderada enfermedad residual.
- ✓ RCB III: Extensa enfermedad residual.

Por cada unidad de incremento de RCB, las pacientes presentaron un incremento de dos veces en el riesgo de recidiva a distancia (*HR*, 1,94; IC 95% [1,47 a 2,55]; $p < 0,001$), demostrando su valor pronóstico. El riesgo de recidiva a 5 años fue de 2,4% para las pacientes con RCB I y 53,6% para las pacientes con RCB III, con una diferencia entre los grupos de mejor y peor pronóstico

(RCB 0 y RCB III) de 48,2% (IC 95% [28,1-65,6]). El riesgo de recidiva a los 5 años en el caso de pacientes con RCB 0 y I fue muy similar permitiendo, por tanto, considerar a las pacientes con RCB I como pacientes de buen pronóstico con bajo riesgo de recidiva, a pesar de no haber alcanzado una RCp.

1.6.4. Factores predictivos de respuesta completa patológica.

Identificar qué factores son predictivos de RCp es fundamental para optimizar la selección de las pacientes candidatas a neoadyuvancia.

Los principales factores relacionados con la obtención de RCp son: el tipo histológico (ductal NOS *versus* CLI)^{201,202}, el subtipo molecular (TN o HER2+ *vs* luminal)²⁰³, la expresión de RE y RP (negativo *versus* positivo), el grado histológico (alto *versus* bajo), el estadio (bajo *vs* alto) duración del tratamiento neoadyuvante y el esquema terapéutico utilizado (basado en antraciclinas o basado en antraciclinas y taxanos).²⁰⁴

Un estudio del MDACC que incluyó a 932 pacientes tratadas con neoadyuvancia antes del 2003 determinó los factores que fueron predictivos de RCp. Entre los factores estuvieron la negatividad de RE y RP, la positividad de HER2, la invasión linfocelular, el grado nuclear alto y utilización de esquemas que contenían antraciclinas y taxanos. No se pudo demostrar diferencias significativas respecto al tamaño tumoral al diagnóstico, estado menopáusico y número de ciclos de QT.²⁰⁵

En relación con la histología, los CLI tienen menores tasas de RCp que los CDI.^{201,202,206} En general, en las grandes series retrospectivas de neoadyuvancia, los CLI representan aproximadamente el 10% de los casos. Las pacientes con CLI suelen presentarse con edad más avanzada, con mayor expresión de RE, con bajo grado histológico y un estadio más alto de los CDI. Todo ello está en concordancia con tener tasas más bajas de RCp, por lo que en algunos estudios suele estar por debajo del 5-10%.²⁰²

La relación entre el subgrupo intrínseco y la RCp ha sido ampliamente estudiada en diferentes metaanálisis. Uno de los más importantes, de *Houssami, et al.*, dividieron el análisis en 2 modelos en cuanto a la clasificación de los subtipos. En el modelo 1 se identificaron 3 categorías: luminal, HER2 y TN. En el modelo 2 el subgrupo HER2 se dividió según la expresión de RE. En el modelo 1 se compuso de 30 estudios con 11695 pacientes y en el modelo 2, 20 estudios con 8095 pacientes. La RCp fue 8,3% (6,7-10,2%) para lumbinales, 18,7% (15%-23,1%) para RE+/HER2+, 38,9% (33,2-44,9%) para RE-/HER2+ y 31,1% (26,5-36,1%) para TN. La tasa de RCp fue mayor en el subgrupo RE-/HER2+, si lo comparamos con el TN, sin embargo, fue parecida cuando se retiraron del análisis aquellas que recibieron trastuzumab.²⁰⁷

La proliferación medida por Ki67 es una de las características más estudiadas como factor predictivo de respuesta. Es factor predictivo independiente de RCp.^{208,209} Sin embargo, un alto índice de proliferación previo al tratamiento (>14%) en la biopsia diagnóstica, aunque se asocia positivamente con la respuesta, se relaciona con una menor SG en el análisis univariante, perdiendo la significación estadística en el análisis multivariante. Por el contrario, el Ki67 postquirúrgico, es decir en la pieza quirúrgica, sí mantiene la significación como factor pronóstico en el análisis multivariante tanto en SLE como en SG.²¹⁰

Se ha estudiado en múltiples estudios la relación entre RCp y el tipo de esquema utilizado en la neoadyuvancia. Se ha objetivado una asociación entre la RCp y duración del tratamiento (*HR*, 1,2 para cada dos ciclos adicionales, $p=0,009$), mayor dosis acumulada de antraciclinas (*HR* 1,6, $p=0,002$) y de taxanos (*HR* 1,6, $p=0,009$), así como con la administración de capecitabina (*HR*, 1.62, $p=0,022$). La relación entre RCp y duración del tratamiento fue más fuerte en los subtipos con expresión de RE (*HR*, 1,35 vs 1,04, $p=0,046$), en parte lógica ya que son tumores de más lento crecimiento y la respuesta suele ser más tardía. Igualmente, el mayor beneficio de incluir antraciclinas se observó en las pacientes HER2+ frente a HER2- (*HR* 1,61 vs 0,083, $p=0,14$). En el subtipo HER2+ se objetivó una fuerte asociación entre RCp y administración de trastuzumab independientemente de la expresión del RE ($p < 0,001$).²¹¹

La sobreexpresión o amplificación de HER2 activa múltiples vías de señalización intracelular, incluyendo PI3K/AKT. Se ha demostrado en un estudio, que las mutaciones en PI3K y la pérdida de expresión de PTEN se asocia a tasas inferiores de RCp (18,2% vs 66,7%, $p=0,015$).²¹²

Estos datos son consistentes con los resultados de otros estudios de diseño similar.^{213,214} Sin embargo, con lapatinib, un inhibidor tirosinquinasa de la parte intracelular del receptor HER2, los resultados respecto a la expresión de PTEN son diferentes. Se ha objetivado en un estudio, que el 92,3% (12/13) de las pacientes con pérdida de expresión de PTEN alcanzaban una RCp frente al 41,2% (7/17) de las pacientes con una expresión normal. Respecto a las mutaciones en PI3K, no parece haber una relación con la RCp en pacientes tratadas con lapatinib. Por lo que la pérdida de PTEN, se ha relacionado con resistencia a trastuzumab, pero no a lapatinib.

En el subtipo TN, subgrupo más agresivo y sin dianas terapéuticas, la identificación de factores predictivos cobra todavía mayor importancia. Actualmente, hay pocos estudios que aborden este tema. Se ha estudiado la expresión de RE, HER2, Ki67, p53, CK5/6, EGFR y receptor de andrógeno mediante IHQ en pacientes tratadas con QT basada en antraciclinas y taxanos. Un fenotipo no basal y expresiones más altas de Ki-67 y HER2(2+) fueron factores predictivos de RCp. Sin embargo, una mayor expresión de Ki-67 en la pieza quirúrgica después de la QT neoadyuvante fue factor de mal pronóstico de supervivencia.²¹⁵

Otro factor ampliamente estudiado es la expresión de TILs (linfocitos infiltrantes tumorales), fundamentalmente en los subtipos HER2 y TN.^{184,216} Los estudios demuestran que son predictivos de RCp. En las pacientes tratadas en el ensayo GeparSixto se observó que en el subgrupo de pacientes con altos TILs (>60% de células linfocitarias en el estroma tumoral) la RCp fue mayor, tanto en pacientes con tumores HER2+ como TN.

1.6.5. Quimioterapia neoadyuvante y subtipos de cáncer de mama.

Los diferentes subtipos de CM determinados por IHQ muestran un pronóstico y evolución diferente cuando son expuestos al tratamiento sistémico quimioterápico. En el escenario de la neoadyuvancia, se conoce que las tasas de RCp obtenidas difieren en función del sugrupo intrínseco. Los tumores luminal A son los que menos RCp obtienen, aproximadamente un 10%; en subtipos más agresivos la probabilidad de obtener una RCp aumenta hasta un 65-80% para los tumores HER2+ y hasta un 45-60% en tumores TN. A continuación, se detallan las estrategias terapéuticas en el escenario neoadyuvante.

1.6.5.1. Triple negativo.

La obtención de la RCp impacta significativamente en el pronóstico de las pacientes con tumores TN. La QT basada en antraciclinas y taxanos son la base del tratamiento. En el CM TN la probabilidad de obtener una RCp es mayor que en tumores que expresan RE, sin embargo la enfermedad es heterogénea que contiene a su vez diferentes subgrupos con diferentes tasas de RCp.²¹⁷ Esta tasa de RCp varía significativamente en función de los subtipos de *Lehman*. Siendo el subtipo basal 1 el que obtiene la mayor tasa de RCp, mientras que en el caso del subtipo receptor de andrógeno positivo LAR las tasas alcanzan apenas un 10%.

También se ha estudiado la clasificación *TNBCtype-4* basada en los subtipos de *Lehmann* y la probabilidad de obtener RCp con QT basada en platino, con carboplatino y docetaxel, esquema que no incluía antraciclinas. 121 pacientes fueron incluidas. La tasa de RCp fue del 44,7%. La distribución del subtipo de *Lehmann* fue 34 % BL1, 20,2 % BL2, 23,4 % M, 14,9 % LAR. La RCp se asoció significativamente con el subtipo de *Lehmann* ($p=0,027$), incluso en un análisis multivariante que incluyó el tamaño del tumor y la afectación ganglionar, y los pacientes BL1 lograron la tasa más alta de RCp (65,6 %), seguidos de BL2 (47,4 %), M (36,4%) y LAR (21,4%). BL1 se asoció con una edad significativamente más joven en el momento del diagnóstico y valores de ki67 más altos. En definitiva, los subtipos de *Lehmann* determinados mediante la clasificación *TNBCtype-4* se asoció con tasas significativamente diferentes de RCp para los

diferentes subtipos, con BL1 y LAR mostrando las mejores y peores tasas de respuesta a QT neoadyuvante, respectivamente.²¹⁸

El rol de las quimioterapias basadas en platinos en neoadyuvancia ha sido evaluado en diversos estudio Fase II^{219,220} sugiriendo un aumento de la probabilidad de obtener una RCp.

Se han publicado los resultados de dos estudios fase II, el primero de ellos el Geparsixto²²¹, que incluyó también pacientes con sobreexpresión de HER2, en el que el beneficio de añadir carboplatino sólo se obtuvo en las pacientes TN, alcanzando unas tasas de RCp de 36,9% vs 53,2% al añadir carboplatino semanal ($p=0.005$). En el análisis a largo plazo del estudio, se demostró que la adición de carboplatino mejoró significativamente la SLE en los tumores TN (HR 0.56, 95% CI 0.34–0.93; $P= 0.022$).²²² Otro estudio, el CALGB 40603 (Alliance)²²³, objetivó un aumento en la probabilidad de obtener RCp en mama y axila al añadir carboplatino (54% vs 41%; $p=0,0029$) utilizando dosis de carboplatino AUC6 cada 21 días. Sin embargo, al contrario que en el estudio previo, los resultados a largo plazo no objetivaron un aumento de SLE (HR 0.94, 95% CI 0.67–1.32).²²⁴

En el metaanálisis de *Poggio*, que incluyó 9 ensayos aleatorizados ($n = 2109$), la QT neoadyuvante basada en platino aumentó significativamente la tasa de RCP del 37,0% al 52,1% (OR 1,96, IC 95 % [1,46-2,62], $P<0,001$). Por el contrario, entre las 96 pacientes con mutación BRCA incluidos en 2 ensayos aleatorizados, la adición de carboplatino no se asoció con un aumento significativo de la tasa de RCp (OR 1,17, IC del 95 % [0,51-2,67], $p=0,711$). Se observó un riesgo significativamente mayor de acontecimientos adversos hematológicos de grado 3-4, con la QT neoadyuvante basada en platino.²²⁵

El principal estudio fase III que ha evaluado el impacto tanto en respuestas como en supervivencia de añadir carboplatino en la neoadyuvancia ha sido el ensayo BrightNess. Añadir Carboplatino AUC6 cada 21 días al esquema estándar de paclitaxel semanal seguido de AC, aumentó la tasa de RCp de 31% a 53%.²²⁶ El análisis de supervivencia publicado posteriormente demostró que añadir carboplatino se relacionó con un aumento de SLE a largo plazo (HR 0.57; 95% CI [0.36-0.91], $p= 0.02$), por lo que respalda la adición de sales de platino como tratamiento estándar añadido a un esquema de antraciclinas y taxanos secuenciales en la neoadyuvancia de tumores TN.²²⁷

En los últimos años, ha irrumpido la inmunoterapia en el escenario de los tumores TN. Se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos la adición de Pembrolizumab (anti-PD1), Atezolizumab (anti-PDL1) y Durvalumab (anti-PDL1) a la QT estándar^{228–232}. En un metaanálisis recientemente publicado²³³, se incluyeron cinco ensayos aleatorizados que reclutaron a 1496 pacientes. Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la adición del bloqueo de PD1/PDL1 y la RCp (OR, 1,72, IC 95% [1,22–2,42]). No se objetivó un aumento clínicamente relevante de

la toxicidad. El beneficio de la inmunoterapia en la neoadyuvancia ha arrojado resultados positivos en supervivencia en algunos estudios, incluso donde no se alcanzó un beneficio significativo en términos de RCp. En un ensayo fase II aleatorizado con Durvalumab con 174 pacientes, que no demostró un aumento en la tasa de RCp, sí se objetivó una mejoría en supervivencia. La supervivencia libre de enfermedad invasiva fue del 85,6 % con Durvalumab frente al 77,2% con placebo (*HR*, 0,48, IC 95 % [0,24-0,97], *p*=0,036); la supervivencia libre de enfermedad a distancia fue del 91,7 % vs 78,4% (*HR*, 0,31, IC 95 % 0,13-0,74, *p*=0,005); y la supervivencia global 95,2 % vs 83,5 % (*HR*, 0,24, IC 95 % [0,08-0,72], *p*=0,006)^{232,234}. En el ensayo Fase III aleatorizado con Pembrolizumab que incluyó a 1174 pacientes, en el que sí se demostró un aumento en la tasa de RCp 64,8 % (IC 95 %, 59,9 -69,5) vs del 51,2 % (IC 95 %, 44,1-58,3), también se objetivó un aumento de la supervivencia. La supervivencia libre de enfermedad estimada a los 36 meses fue del 84,5% (IC 95 %, 81,7-86,9) en el grupo de QT más Pembrolizumab, en comparación con el 76,8 % (IC 95 %, 72,2-80,7) en el grupo de placebo (*HR*, 0,63; IC 95 % [0,48 a 0,82]; *P* <0,001).^{228,235}

1.6.5.2. HER2+.

El pronóstico de las pacientes HER2+ ha cambiado considerablemente desde la introducción de los tratamientos antiHER2, principalmente del trastuzumab, como hemos comentado en el apartado de la neoadyuvancia. Es conocida la repercusión que tiene la RCp en los tumores HER2+ como marcador subrogado de supervivencia, sobre todo en los tumores con RE-, por lo que la mayoría de los estudios en neoadyuvancia de este subgrupo la tienen como objetivo principal.

^{195,236}

El estudio NOAH, cuyo objetivo principal fue la supervivencia, comparó 1 año de tratamiento con trastuzumab (administrado como tratamiento neoadyuvante y adyuvante; n=117) vs sin trastuzumab (n=118), en mujeres con CM localmente avanzado o inflamatorio HER2 positivo tratadas con un régimen de QT neoadyuvante basada en doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato y 5FU. Trastuzumab mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CM (3 años supervivencia libre de eventos, 71 % (IC 95% 61–78) con trastuzumab, frente al 56 % (IC 95% 46–65) sin trastuzumab. La RCP alcanzada con trastuzumab fue del 38% vs 19% sin trastuzumab y las diferencias fueron estadísticamente significativas (*p*=0,001). Tras una mediana de seguimiento de 5,4 años, el beneficio en SLE se mantuvo, con una SLE a 5 años del 58 % (IC 95 % 48-66) con trastuzumab y del 43 % (IC 95% 34-52) en los del grupo de QT sin trastuzumab (*HR* 0,64 ; *p*=0,016).^{237,238}

Una vez establecida la superioridad en respuestas y en supervivencia con la adición de trastuzumab en neoadyuvancia, el siguiente paso fue evaluar si el doble bloqueo antiHER2, inicialmente con lapatinib y posteriormente con pertuzumab aportaban beneficios en RCp y en supervivencia.

En el ensayo fase III NeoALTTO se evaluó la adición de lapatinib a un esquema de trastuzumab más QT con paclitaxel semanal. El objetivo principal fue la tasa RCp que fue significativamente superior en el grupo que recibió lapatinib y trastuzumab (51,3 %; 95 % IC 43,1-59,5) que en el grupo que recibió trastuzumab solo (29,5%; 22,4-37,5)(p=0,0001).²³⁹

Sin embargo, el estudio ALTTO en adyuvancia no logró trasladar dicho beneficio en términos de supervivencia. El estudio con 8381 pacientes, y tras una mediana de seguimiento de 6,9 años no pudo demostrar una mejoría significativa en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global al añadir lapatinib a la QT estándar más trastuzumab.²⁴⁰

El estudio fase II aleatorizado NEOSPHERE evaluó el papel de pertuzumab en la neoadyuvancia. Se asignaron 4 ramas de tratamiento: trastuzumab más docetaxel, pertuzumab y trastuzumab más docetaxel, pertuzumab y trastuzumab sin QT, y pertuzumab más docetaxel. El objetivo principal fue la RCp. Se incluyeron un total de 147 pacientes. Las pacientes que recibieron pertuzumab y trastuzumab más docetaxel obtuvieron una tasa de RCp más alta (45,8 % [IC 95 % 36,1-55,7]) en comparación con los que recibieron trastuzumab más docetaxel (29,0 % [IV 95% 20,6-38,5] (p=0,0141).²⁴¹ Los datos de supervivencia a 5 años objetivaron una tendencia positiva en la rama con doble bloqueo y QT vs trastuzumab y QT, sin diferencias estadísticamente significativas, pero el estudio no estaba potenciado para tal objetivo. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fueron del 86 % (IC 95% 77-91) para el doble bloqueo más docetaxel vs 81 % (IC 95 % 71-87) para trastuzumab más docetaxel.²⁴² Al contrario que en el estudio ALTTO, en el estudio APHINITY, sí se confirmó el beneficio en SLE al añadir Pertuzumab a la QT estándar más trastuzumab. El ensayo APHINITY que incluyó a 4805 pacientes evidenció una mejoría significativa en SLE con un HR 0,76 (IC del 95 %, 0,64 a 0,91) y un SLE a los 6 años del 91 % y el 88 % a favor de la rama que contenía pertuzumab.¹⁷⁶ Otros ensayos Fase II han objetivado tasas elevadas de RCp, mayores del 50%, con la combinación de trastuzumab y pertuzumab más QT. En el ensayos fase II TRYPHAENA las tasas de RCp obtenidas fueron de 66,2%²⁴³ y en el ensayo fase II BERENICE de 61,8%.²⁴⁴

Dentro del subgrupo HER2+, la expresión de RE confiere una menor probabilidad de obtener una RCp. A pesar del tratamiento con QT y fármacos anti HER2, son muchas las pacientes que no obtienen una RCp, por lo que se debe de seguir investigando en los mecanismos de resistencia que nos permita desarrollar fármacos adicionales. Uno de los mecanismos de resistencia es la presencia de mutaciones en PI3K.²⁴⁵

1.6.5.3. Tumores luminales.

En el subgrupo de pacientes con RE+/HER2- no parece tener una importancia tan relevante el obtener una RCp como en los anteriores subgrupos, puesto que la relación con la supervivencia se asocia más débilmente. Dichos resultados podrían deberse a la exposición a la hormonoterapia que las pacientes reciben después de la cirugía. A pesar de ello, el tratamiento quimioterápico neoadyuvante está indicado en un subgrupo amplio de pacientes con tumores luminales. Las pacientes se seleccionan en función de las características clínico-patológicas y biológicas. En general se suele indicar en los tumores más agresivos, como son los luminales B. En general, los tumores luminales B, que son los que tienen mayor índice de proliferación y grado histológico más alto, o aquellos con enfermedad localmente avanzada, son los que se tratan con quimioterapia neoadyuvante. Mientras que en los subtipos menos agresivos, los luminales A, se tiende por un tratamiento quirúrgico de inicio o incluso en determinadas situaciones a hormonoterapia neoadyuvante.

La mejor herramienta para evaluar el pronóstico de estas pacientes es el *CPS + EG score*, que se basa en el estadio clínico al diagnóstico, RE, grado y estadio patológico tras la neoadyuvancia.^{246,247}

1.6.5.4. Enfermedad residual.

El pronóstico desfavorable de las pacientes con tumores TN y HER2+ que no han alcanzado una RCp, es decir aquellas que tienen enfermedad residual en la pieza quirúrgica, evidenció una necesidad no cubierta, por lo que se realizaron ensayos específicos para dichas poblaciones. El ensayo CREATE-X aleatorizó a 910 pacientes con enfermedad residual HER2- después de QT neoadyuvante (que contenía antraciclinas, taxanos o ambos) a recibir capecitabina. El objetivo principal fue la supervivencia libre de enfermedad. Entre los objetivos secundarios estuvo la supervivencia global. El análisis final mostró que la supervivencia libre de enfermedad fue mayor para el grupo de capecitabina adyuvante respecto al control (SLE 74,1% frente a 67,6% a los 5 años; HR, 0,70 (IC 95 % 0,53-0,92)(p=0,01). La supervivencia global fue mayor en el grupo de capecitabina que en el grupo de control (89,2% vs 83,6% a los 5 años) (HR 0,59, IC 95% (0,39 a 0,90) (p=0,01)). Entre los pacientes con enfermedad triple negativa, la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 69,8 % en el grupo de capecitabina frente al 56,1% en el grupo de control (HR 0,58; IC del 95%, 0,39 a 0,87), y la tasa de supervivencia global fue del 78,8 % frente a 70,3 % (HR, 0,52; IC del 95 %, 0,30 a 0,90). Como conclusión del estudio, tras la QT neoadyuvante estándar que contiene antraciclinas, taxanos o ambos, la adición de la terapia adyuvante con capecitabina es eficaz para prolongar la supervivencia libre de enfermedad y la

supervivencia global entre los pacientes con HER2- con enfermedad residual, con un beneficio especialmente relevante en tumores TN.¹⁹¹

En tumores HER2+, el ensayo Fase III KATHERINE, se aleatorizaron pacientes con tumores HER2+ que habían recibido neoadyuvancia con QT (basada en taxano con o sin antraciclina) más trastuzumab y que no habían alcanzado RCp a recibir T-DM1 adyuvante vs trastuzumab durante 14 ciclos. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad. Se incluyeron 1486 pacientes y la SLE a 3 años fue del 88,3 % en el grupo de T-DM1 vs 77,0 % en el grupo de trastuzumab (HR 0,50; IC 95 %, 0,39 -0,64; P<0,001). La recidiva a distancia como primer evento de enfermedad invasiva ocurrió en el 10,5 % de los pacientes del grupo de T-DM1 y en el 15,9 % de los del grupo de trastuzumab. Como conclusiones del estudio, entre las pacientes con CM HER2+ que tenían enfermedad invasiva residual después de completar la terapia neoadyuvante, el riesgo de recidiva del CM invasivo o muerte fue un 50 % menor con T-DM1 adyuvante que con trastuzumab solo.¹⁹⁰



2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1. JUSTIFICACIÓN.

El CM es el tumor maligno con mayor incidencia y mortalidad en las mujeres. Actualmente, entre las mujeres, el CM representa 1 de cada 4 casos nuevos de cáncer y es responsable de 1 de cada 6 muertes por cáncer. ¹

La mayoría de las pacientes se diagnostican en estadios localizados o localmente avanzados (no metastásicos), donde la cirugía acompañada de los tratamientos adyuvantes quimioterápicos, agentes biológicos, radioterápicos y hormonales tienen un objetivo curativo. A pesar de ello un porcentaje variable recidivará con el tiempo.

Entre las ventajas que se le atribuyen a la QT neoadyuvante vs la adyuvante están: convertir lo irresecable en resecable, aumentar la tasa de cirugía conservadora, aportar información pronóstica respecto al grado de respuesta patológica, disponer de suficiente tiempo para obtener resultados del test genético en cáncer hereditario, posibilitar la realización de la BSGC y la inclusión de pacientes en ensayos clínicos con nuevas terapias.

Los beneficios de la QT neoadyuvante se han ido conociendo a lo largo del tiempo, pero desconocemos hasta la fecha, si en un mismo centro a lo largo de un periodo de más de 20 años la QT neoadyuvante ha mejorado sus resultados en términos de respuesta patológica y de supervivencia, y en su caso a qué factores se deben, si a la evolución de los tratamientos aplicados o a un cambio en las características de la paciente seleccionada.

2.2. HIPÓTESIS.

El pronóstico, en términos de respuesta patológica y de supervivencia, de las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital General Universitario de Alicante ha mejorado en los últimos 20 años.

2.3. OBJETIVOS.

2.3.1. Objetivo general.

Analizar diferencias en respuestas patológicas y en supervivencia en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital General Universitario de Alicante en el transcurso de un periodo de más de 20 años.

2.3.2. Objetivos específicos.

1. Realizar un análisis descriptivo de las características clínico-patológicas, sociodemográficas y de los tratamientos recibidos.
2. Realizar un análisis descriptivo de los resultados del global de la población en términos de respuesta patológica y supervivencia.
3. Analizar la relación entre respuesta patológica y supervivencia.
4. Analizar factores predictivos de respuesta completa patológica.
5. Analizar factores predictivos de supervivencia libre de evento.
6. Analizar diferencias en tasas de respuesta patológica a lo largo de 20 años de experiencia.
7. Analizar diferencias en supervivencia libre de evento a lo largo de 20 años de experiencia.
8. Describir el cambio en la selección de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante a lo largo de 20 años de experiencia.
9. Describir el cambio en los esquemas de tratamiento aplicados a lo largo de 20 años de experiencia.

3. METODOLOGÍA.

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital General Universitario de Alicante entre febrero 1997 y junio 2019.

3.2. ÁMBITO.

Pacientes con CM tratadas con QT neoadyuvante desde 1997 a 2019 en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA). La población diana del estudio fueron los residentes del área de influencia (departamento de salud) del HGUA, Comunidad Valenciana (sureste de España). Este hospital pertenece al Sistema público Nacional de Salud. La mayoría de la población en España utiliza el Sistema Nacional de Salud (SNS) como principal servicio médico (el seguro de financiación pública cubre al 98,5% de la población española). Los servicios de salud se distribuyen siguiendo una organización regional de áreas de salud y zonas básicas de salud donde se ubican los centros de atención primaria de salud. Cada área de salud tiene asignado un hospital general donde los pacientes son referidos para atención especializada. El Departamento de Salud de Alicante-Hospital General (DSAHG) es uno de los 24 Departamentos de la Comunidad Valenciana y su ámbito de cobertura asistencial corresponde a las poblaciones residentes en: Alicante (parte de la ciudad es atendida por el Departamento de Salud de San Juan), Agost, Monforte del Cid, y San Vicente del Raspeig (junto a las pedanías de Moralet, Verdegás, La Alcoraya, La Canyada, Rebolledo y Villafranqueza). La población asignada por el Sistema de Información Poblacional (SIP) al DSAHG en enero de 2019 ascendía a 274.572 habitantes. Además, por ser el HGUA, el mayor hospital de la provincia alicantina en número de camas y servicios no solo es un hospital de referencia de servicios clínicos y quirúrgicos para todas las personas que residen en su área de influencia y pertenecen al Sistema Nacional de Salud, sino que en algunos casos es también un hospital de referencia para población procedente de otros departamentos de salud.²⁴⁸

3.3. SUJETOS.

Las pacientes fueron identificadas a partir de un registro de datos clínicos rutinarios del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Alicante en la que se detallan las características demográficas, clínico-patológicas, tratamientos realizados y seguimiento de todos los pacientes oncológicos tratados. Desde 1995, en el Servicio de Oncología Médica se instauró el *software* de historias clínicas 4D (4D Client ©ACI SA 1987-1998. All rights reserved).

El registro y codificación por diagnóstico era condición *sine qua non* para que el paciente fuera atendido y tratado en el Servicio de Oncología Médica.

3.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

3.4.1. Criterios de inclusión.

Las pacientes elegibles para la inclusión en este estudio cumplían todos los criterios siguientes en el momento del diagnóstico:

- ✓ Pacientes mujeres y hombres con edad ≥ 18 años.
- ✓ Pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, estadios I a III según (según clasificación TMN de la 8ª edición del manual de estadificación de la AJCC 2017).²⁴⁹
- ✓ Pacientes con un estado funcional 0-1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).²⁵⁰
- ✓ Pacientes sin contraindicaciones médicas para recibir QT neoadyuvante.

3.4.2. Criterios de exclusión.

Las pacientes no debían cumplir ninguno de los siguientes criterios para participar en este estudio:

- ✓ Pacientes con enfermedad metastásica o localmente recurrente.
- ✓ Pacientes que hayan recibido un tratamiento sistémico (p. ej. tratamiento endocrino, terapia dirigida) o RT para CM antes de la QT neoadyuvante.
- ✓ Pacientes que iniciaron QT neoadyuvante pero que no fueron intervenidas quirúrgicamente en Hospital General Universitario de Alicante cualquiera que fuera la causa procedente.

3.5. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

La muestra del presente estudio la componía todo el universo de pacientes, que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, registrados en la base de datos del Servicio de Oncología Médica del HGUA desde febrero 1997 a junio 2019.

Para calcular el tamaño de la muestra, dividimos el conjunto en 4 grupos correspondientes a los siguientes periodos de tiempo equitativos (salvo el primero, más amplio en duración debido a

un menor número de pacientes) a los cuales les asignamos el % estimado de RCp según datos publicados.^{236,251–253}

- G1 (1997 – 2004): % estimado RCp: 10%
- G2 (2005 – 2009): % estimado RCp: 20%
- G3 (2010 – 2014): % estimado RCp: 30%
- G4 (2015 – 2019): % estimado RCp: 40%

Para comparar si las proporciones (% RCp) de las muestras fueron estadísticamente diferentes, mediante estudio de contraste de hipótesis (comparación de 2 proporciones), con un nivel de confianza o seguridad ($1 - \alpha$): 95%, un poder estadístico del 80%, y una proporción esperada de pérdidas 15%, necesitábamos 558 pacientes.

3.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Se detallan a continuación las principales variables del estudio recogidas y analizadas.

3.6.1. Variables del estudio.

a) Variables de exposición o independientes.

Variables sociodemográficas, gineco-obstétricas y clínico patológicas al diagnóstico:

1. Fecha del diagnóstico.
2. Edad al diagnóstico.
3. Sexo.
4. Edad menarquia: edad de la primera menstruación.
5. Número de hijos.
6. Edad de primer embarazo.
7. Lactancia materna (en meses): número de meses en total de lactancia materna.
8. Uso de anticonceptivos orales (en años): años totales que la paciente ha tomado anticonceptivos orales.
9. Tabaquismo (en años-paquete). Forma de medir la cantidad que fumó una persona durante un período largo. Es el resultado de multiplicar el número de paquetes de cigarrillos que una persona fuma cada día por el número de años que ha estado fumando. Por ejemplo, 1 paquete-año indica que la persona fumó 1 paquete diario durante 1 año, 2 paquetes diarios durante medio año u otras combinaciones posibles.

10. Estatus menopáusico al diagnóstico. La menopausia es el cese permanente de la menstruación. Se define después de ≥ 12 meses de amenorrea. Los criterios razonables para determinar la menopausia en pacientes con CM incluyen cualquiera de los siguientes criterios: Ovariectomía bilateral previa, Edad ≥ 60 años, Edad < 60 años con amenorrea durante ≥ 12 meses en ausencia de QT previa, HT o supresión ovárica y estradiol y FSH en el rango posmenopáusico.²⁵⁴
11. Edad de menopausia.
12. Índice de masa corporal: indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Se divide categóricamente en bajo peso (por debajo de $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$), peso Normal (mayor o igual a $18,5$ hasta $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), Sobrepeso (mayor o igual a 25 hasta $29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$) y Obesidad (mayor o igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$).²⁵⁵
13. Código postal de residencia y hospital de referencia por sectorización.²⁵⁶
14. Lateralidad: mama izquierda, derecha o bilateral.
15. Multifocalidad: definido como la presencia de varias lesiones en el mismo cuadrante de la mama.^{257,258}
16. Multicentricidad: definido como la presencia de al menos 2 lesiones en diferentes cuadrantes de la mama.^{257,258}
17. Histología: según la clasificación de tumores mamarios de la OMS: Carcinoma infiltrante de tipo no especial (NOS), Carcinoma lobulillar, Carcinoma tubular, Carcinoma mucinoso, Carcinoma con diferenciación medular, Carcinoma con diferenciación apocrina, Carcinoma micropapilar infiltrante, Carcinoma metaplásico de tipo no especial, Carcinoma metaplásico escamoso, Carcinoma secretor.⁴³
18. Tamaño (cT), según clasificación TMN de la 8ª edición del manual de estadificación de la AJCC 2017.²⁴⁹
19. Afectación ganglionar (cN), según clasificación TMN de la 8ª edición del manual de estadificación de la AJCC 2017.²⁴⁹
20. Estadio AJCC, según clasificación TMN de la 8ª edición del manual de estadificación de la AJCC 2017.²⁴⁹
21. Grado histológico: basado en las características arquitectónicas y citológicas y el índice mitótico. Este sistema fue introducido por Scarff, Bloom y Richardson y modificado por Elston y Ellis, y actualmente se conoce como grado histológico combinado de Nottingham. El sistema se compone de grados de formación glandular, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica. A cada uno de estos grados se le asigna una puntuación

numérica del 1 al 3, en función de formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica. Las puntuaciones de cada categoría se suman, obteniendo puntuaciones totales de (3-5 → grado 1: Bien diferenciados. 6-7 → grado 2: Moderadamente diferenciados. 8-9 → grado 3: Pobremente diferenciados. Peor pronóstico).^{56,259}

22. Receptor de estrógeno (RE) determinado por el anticuerpo Dako, clon 1D5, que marca las células positivas para RE : Expresado en %. Se considera expresión positiva si >1%.
23. Receptor de progesterona (RP) determinado por el anticuerpo Dako, clon PgR636, que marca las células positivas para RP: Expresado en %. Se considera expresión positiva si >1%.

El estudio de los niveles de expresión para RE y RP se determinó evaluando el porcentaje de núcleos de células neoplásicas teñidas y la intensidad de tinción, de acuerdo con las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica del 2010 y las directrices del Colegio Americano de Patólogos.²⁶⁰

24. HER2: Determinado mediante Herceptest®. Se determinó el estado de HER2 de acuerdo con la Sociedad Americana de Oncología Clínica del 2007 y las directrices del Colegio Americano de Patólogos. Un resultado IHQ positivo fue una tinción de 3+ (uniforme, intensidad de la tinción de la membrana de más del 10% de las células tumorales infiltrantes) y un resultado inmunohistoquímico negativo era 0 o tinción 1+. Aquellos tumores con expresión de HER2 de 2+ o "equivocos" (expresión de membrana leve/moderada incompleta o completa en >10% de las células o 3+ en <10%), fueron confirmados con técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH; IqFISH; DakoCytomation) y clasificados como positivo (amplificado) o negativo (no amplificado).²⁶¹

25. Índice de proliferación Ki67 medido en % (Dako, clon MIB-1). Estratificado en tres grupos: bajo <14%, intermedio entre 14-29%, y alto ≥30%. El valor Ki-67 se determinó como la proporción de células positivas con tinción nuclear en el frente invasivo del tumor como aconseja la International Ki67 en el Breast Cancer Working Group.^{262,263}

El valor umbral para definir la expresión alta y baja del índice de etiquetado de Ki67 sigue siendo un tema de debate y aún no está estandarizado. Muchos estudios han utilizado el nivel de tinción de ≥14 % como grupo de alto riesgo en términos de pronóstico. Se ha demostrado que valores de Ki67 superiores a 30-40% se relacionan con altas tasas de respuestas completas patológicas.²⁶⁴⁻²⁶⁶

26. p53: sobreexpresado si ≥10% (Dako, clon Do-7)²⁶⁷⁻²⁷¹

27. Receptor de andrógeno (RA): Se considera expresión positiva si >1%. El anticuerpo utilizado para la determinación fue (Dako, clon AR441).²⁷²
28. Citoqueratina 5/6 (CK5/6): positivo si >1% (Dako, clon D5/16 B4).²⁷³
29. Subtipo inmunohistoquímico (RE+HER2-, RE+HER2+, RE-HER2+, RE-HER2-).²⁵⁴
30. Subtipos Luminales RE+HER2-: Luminal A y B en función de la clasificación de Maisonneuve. En función de la expresión del RP y del índice Ki67. Los tumores Luminal A debían de reunir las siguientes características: Ki-67(<14%) o Ki-67(14-19%) con RP (≥20%). Los demás casos serían catalogados como Luminal B.⁸⁷
31. Clinical Prognostic Stage: utiliza la estadificación clínica y la anatomía patológica de la biopsia. Mediante el tamaño (cT), afectación ganglionar (cN), evidencia de metástasis (cM), Grado Histológico, determinación de HER2, RE y RP clasifica los tumores en diferentes estadios pronóstico: 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV.²⁴⁹

Variables tratamiento neoadyuvante:

32. Tipo de generación de QT (1ª, 2ª o 3ª)²⁷⁴⁻²⁷⁶
 - 1ª generación: CMFx6, ACx4, ECx4
 - 2ª generación: FEC100x6, FACx6, TCx4, ATx4
 - 3ª generación: FECx3-Tx3, TACx6, ACx4-Psemanal, ACx4-Tx4, ddACx4-Psemanal.
33. Esquema de QT: ²⁵⁴
 - Antraciclinas (ACx4, FACx6, FECx6).
 - Antraciclinas y Taxanos concomitantes (ATx4-6, TACx6).
 - Antraciclinas y Taxanos secuenciales (ACx4 seguido de Paclitaxel semanal, ACx4 seguido de Docetaxelx4).
 - Antraciclinas (dosis densas) y Taxanos secuenciales (ACddx4 seguido de Paclitaxel semanal).
 - Antraciclinas seguidas Taxanos con Platinos (ACx4 seguido de Carboplatino-Paclitaxel).
 - Platinos y Taxanos concomitantes (Carboplatino-Docetaxelx6).
34. Dosis densas: administración de antraciclinas en dosis densas: esquemas dosis densas de antraciclinas cada 14 días vs dosis convencionales cada 21 días.²⁵⁴

35. Número de ciclos de QT.
36. Tratamiento antiHER2 en enfermedad HER2+ (Ninguno, Trastuzumab, Trastuzumab-Pertuzumab): se trata de la adición de anticuerpos monoclonales antiHER2 a la QT estándar. Pudiéndose añadir solo Trastuzumab o la combinación de Trastuzumab y Pertuzumab.
37. Tratamiento con Platinos en tumores TN: se trata de la adición de Carboplatino a los taxanos.

Variables tratamiento quirúrgico:

38. Fecha de la intervención quirúrgica.
39. BSGC: no realizada, BSGC prequimioterapia (antes de iniciar la QT neoadyuvante para completar la estadificación) o posquimioterapia (al mismo tiempo que la intervención quirúrgica de la neoplasia mamaria).²⁵⁴
40. Tipo de cirugía mamaria: cirugía conservadora (cirugía parcial de la mama) vs mastectomía (extirpación completa de la glándula mamaria).²⁷⁷
41. Tipo de cirugía axilar: LA o solo BSGC sin LA en caso de resultado anatomopatológico negativo para células malignas. Cualquier resultado positivo en el GC posquimioterapia, incluyendo la micrometástasis, implicó la realización de la LA.²⁵⁴

Variables tratamiento adyuvante:

42. Radioterapia adyuvante: ausencia de RT, RT local (sobre glándula mamaria restante o sobre pared torácica) y RT loco-regional (sobre glándula mamaria restante o sobre pared torácica + cadenas ganglionares).
43. HT adyuvante en tumores con expresión de RE: Tamoxifeno, IA, Tamoxifeno seguido de IA o IA seguido de Tamoxifeno.

b) Variables resultado o dependientes.

Variables resultado anatomopatológico:

44. ypT: tamaño tumoral residual en la pieza quirúrgica medido en mm y clasificado según clasificación TMN de la 8ª edición del manual de estadificación de la AJCC 2017.²⁴⁹
45. ypN: número de ganglios axilares afectados por células malignas según clasificación TMN de la 8ª edición del manual de estadificación de la AJCC 2017.²⁴⁹
46. RCp (en mama y axila): ausencia de carcinoma infiltrante tanto en parénquima mamario como en ganglios linfáticos. Sí se permite la presencia de carcinoma in situ en parénquima mamario: ypT0/is ypN0.¹⁹⁵
47. Respuesta completa en mama: ausencia de carcinoma infiltrante en parénquima mamario. Se permite la presencia de carcinoma in situ en parénquima mamario. ypT0/is.¹⁹⁵
48. Respuesta completa en axila: ausencia de células tumorales en ganglios linfáticos. ypN0.¹⁹⁵
49. Grados de respuesta Miller-Payne (MP)¹⁹⁹: los grados de respuesta se definen en base a un sistema de gradación con 5 ítems, basándose en la reducción relativa de la celularidad tumoral en el lecho tumoral entre la biopsia pretratamiento y la pieza quirúrgica. Los grados de respuesta local definidos en el sistema de Miller y Payne son los siguientes:
 - ✓ Grado 1: Ausencia de reducción de la celularidad tumoral
 - ✓ Grado 2: Reducción menor (hasta un 30%) en la celularidad tumoral.
 - ✓ Grado 3: Reducción entre el 30% y el 90% en la celularidad tumoral.
 - ✓ Grado 4: Desaparición marcada de las células tumorales (> 90%), de modo persisten pequeños acúmulos celulares o células dispersas.
 - ✓ Grado 5: Desaparición completa de la celularidad invasiva. Se permite la presencia de carcinoma in situ.

Los grados 1-4 se categorizan en respuesta patológica parcial y el grado 5 corresponde a RCp.

50. Grados de respuesta Residual Cancer Burden (RCB)²⁰⁰: El RCB se calcula como un índice continuo que incluye la determinación bidimensional del tamaño del lecho tumoral en la pieza quirúrgica, la proporción de células de carcinoma invasivo, el número de ganglios linfáticos infiltrados y el diámetro de la metástasis de mayor tamaño en los ganglios axilares. RCB es un índice con un valor continuo, donde RCB 0 fue definido como

RCp, correspondiendo el resto de los valores a enfermedad residual. Dentro del amplio espectro de enfermedad residual, se identifican dos puntos de corte que definen tres subgrupos de pacientes con pronóstico diferente, definidos del siguiente modo:

- ✓ RCB I: >0 hasta 1,36. Mínima enfermedad residual
- ✓ RCB II: >1,36 hasta 3,28. Moderada enfermedad residual
- ✓ RCB III: >3,28. Extensa enfermedad residual.

51. Grado histológico en pieza tumoral: determinación del grado en caso de ausencia de respuesta completa.^{56,259}
52. Ki67 en pieza tumoral en caso de ausencia de respuesta completa. Estratificado en ≤ 10 o >10 .
53. Invasión linfocelular en pieza tumoral en caso de ausencia de respuesta completa.⁴³
54. Invasión perineural en pieza tumoral en caso de ausencia de respuesta completa.⁴³
55. Extensión extracapsular ganglionar.⁴³
56. Pathologic Prognostic Stage. utiliza la estadificación patológica de la pieza quirúrgica. Mediante el tamaño (pT), afectación ganglionar (pN), evidencia de metástasis (M), Grado Histológico, determinación de HER2, RE y RP clasifica los tumores en diferentes estadios pronósticos: 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV. La clasificación solo está actualmente validada para pacientes intervenidas sin haber recibido tratamiento sistémico previo.²⁴⁹

Variables resultado seguimiento:

57. Recidiva de enfermedad:
 - ✓ Local: recaída de enfermedad en la mama ipsilateral o en cicatriz/pared torácica ipsilateral en caso de mastectomía.
 - ✓ Regional: recidiva a nivel ganglionar ipsilateral axilar, supraclavicular o mamaria interna.
 - ✓ A distancia: recidivas de la enfermedad en otras localizaciones anatómicas que no se incluyen en las 2 acepciones previas.
58. Lugar de primera recidiva a distancia: hígado, pulmón, hueso, ganglios a distancia, cerebro, peritoneo, meninges, suprarrenales, pleura, ovarios, piel.
59. Segundas neoplasias: segunda neoplasia de mama contralateral invasiva, segundo tumor infiltrante no mama.
60. Situación en último control: libre enfermedad, viva con enfermedad, exitus por CM, exitus por otras causas, pérdida de seguimiento.

Variables definición supervivencias:²⁷⁸

61. SLE (Supervivencia Libre de Evento): tiempo desde el diagnóstico de la paciente hasta la aparición del primero de los siguientes eventos: recidiva tumoral infiltrante en mama ipsilateral, recidiva regional ganglionar, recidiva a distancia, muerte atribuible a cualquier causa (incluido CM, cáncer no mama o causa desconocida), CM infiltrante contralateral y segundo cáncer primario infiltrante no mama.
62. SLED (Supervivencia Libre de Enfermedad a Distancia): tiempo desde el diagnóstico de la paciente hasta la recidiva a distancia o la muerte atribuible a cualquier causa (incluido el CM, el cáncer no mama o causa desconocida).

Variable tiempo de evolución del estudio:

63. TE (Tiempo de Evolución): tiempo que transcurre desde la fecha de diagnóstico de la primera paciente hasta fecha de diagnóstico de la paciente a estudio (fecha de diagnóstico de la paciente (xx/xxx/xxxx) – fecha de diagnóstico de la primera paciente (14/feb/1997)).

3.6.2. Análisis estadístico.

Para describir las alteraciones en cada una de las variables clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas, se utilizó en caso de las variables cualitativas la frecuencia relativa en porcentajes, y para las cuantitativas, la media y la desviación estándar o la mediana y los percentiles 25 y 75, según el tipo de distribución (paramétrica o no paramétrica comprobado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov).

Para el estudio de la asociación entre las cualitativas se utilizó el test del Chi-cuadrado (χ^2). Para el estudio de la asociación entre cualitativas y cuantitativas se utilizó la prueba t de Student o U *Mann-Whitney* en función de las pruebas de normalidad de las variables. En caso de estudio de asociación de más de 2 categorías cualitativas con una cuantitativa se utilizó el test de Anova o de *Kruskal-Wallis* en función de las pruebas de normalidad de las variables.

Para el estudio de asociación entre variables cuantitativas continuas se utilizó el test de correlación de *Pearson* o *Spearman* en función de las pruebas de normalidad de las variables.

Para analizar la relación entre variables cualitativas y la obtención de la RCp se realizó una regresión logística binaria, con análisis univariante y multivariante. Los resultados se determinaron mediante *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza al 95% y *p*-valor.

Para analizar el valor pronóstico de las variables a estudio en cuanto a la progresión de la enfermedad y/o la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Para el estudio de la existencia de diferencias en las funciones de supervivencia, el test de log-rank. En caso necesario, el análisis previo se ajustó teniendo en cuenta variables con valor pronóstico conocido. Para ello, se utilizaron modelos de análisis multivariante del tipo Riesgos Proporcionales de Cox. Los resultados se determinaron mediante *hazard ratio* HR con intervalo de confianza al 95% y *p*-valor.

Para el contraste de las hipótesis descritas anteriormente se utilizó una $p < 0.05$. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS-21.

3.7. ASPECTOS ÉTICOS Y FINANCIACIÓN.

El protocolo de investigación se evaluó por el Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General Universitario de Alicante, comprobándose que se ajustaba a las normas deontológicas, en la sesión del día 26 de febrero de 2020 (Acta 2020-02) (ver Anexo). Se aprobó por el comité de ética la exención del consentimiento informado debido al elevado número de pacientes y carácter retrospectivo no intervencionista del estudio.

No ha existido ningún riesgo adicional para las pacientes en cuanto a su salud, ya que la inclusión en el estudio no implicó ninguna variación en cuanto al procedimiento diagnóstico y terapéutico habitual del CM.

Asimismo, tampoco ha implicado ninguna vulneración de la privacidad de sus datos. Estos han sido recogidos y custodiados por el investigador principal, manteniendo durante todo el proceso la confidencialidad.

Esta tesis no ha requerido financiación ya que se utilizaron única y exclusivamente los datos existentes en las historias clínicas del registro del Servicio de Oncología Médica. Ninguna determinación anatomopatológica o prueba diagnóstica adicional fue requerida para completar el estudio.

4. RESULTADOS.

4.1. OBJETIVO ESPECÍFICO N°1: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLÓGICAS, SOCIODEMOGRÁFICAS Y DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS.

4.1.1. Edad, sexo, factores reproductivos y hormonales, tabaquismo, índice de masa corporal y consejo genético.

4.1.1.1. Edad al diagnóstico.

En el total de la muestra de 563 pacientes la edad media de 49,68 años (Desviación estándar \pm 11,72) refleja globalmente una población relativamente joven tratándose de pacientes oncológicas (Tabla 19).

Tabla 19. Edad al diagnóstico.

	n	% del n total de la muestra	Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.	K-S		
								Est.	gl	p
Edad	563	100%	49,68	48	11,72	21	84	0,088	563	<0,001

DE: Desviación estándar. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estadístico. gl: grados de Libertad.

4.1.1.2. Sexo.

El 99,3% de las pacientes eran mujeres. Solo 4 pacientes, 0,7%, eran varones (Tabla 20).

Tabla 20. Sexo.

	n	% del n total de la muestra
Sexo	563	100%
Mujer	559	99,3%
Hombre	4	0,7%

4.1.1.3. Factores reproductivos y hormonales.

El 40,1% de las pacientes eran menopáusicas al diagnóstico. La edad media de la menopausia en las pacientes que ya eran menopáusicas al momento del diagnóstico fue de 49,31, y la mediana, 50, siendo concordante con otras grandes series (Tabla 21 y Fig. 1).

Tabla 21. Factores reproductivos y hormonales.

	n	% del n total de la muestra	Media	Mediana	DE	Mín	Máx
Edad Menarquia	515	91%	12,51	13	1,62	8	18
Nº de hijos	563	100%	1,63	2	1,29	0	8
Edad al 1er embarazo a término	258	46%	26,15	25	5,78	14	44
Lactancia materna (en meses)	238	42%	9,79	6	11,97	0	72
Uso de ACO (en años)	136	24%	7,1	5	6,28	0,2	30
Estatus menopáusico al diagnóstico	563	100%					
Pre o perimenopausia	337	60%					
Posmenopausia	226	40%					
Edad menopausia	226	40%	49,31	50	4,071	36	59

DE: Desviación estándar. ACO: anticonceptivos orales.

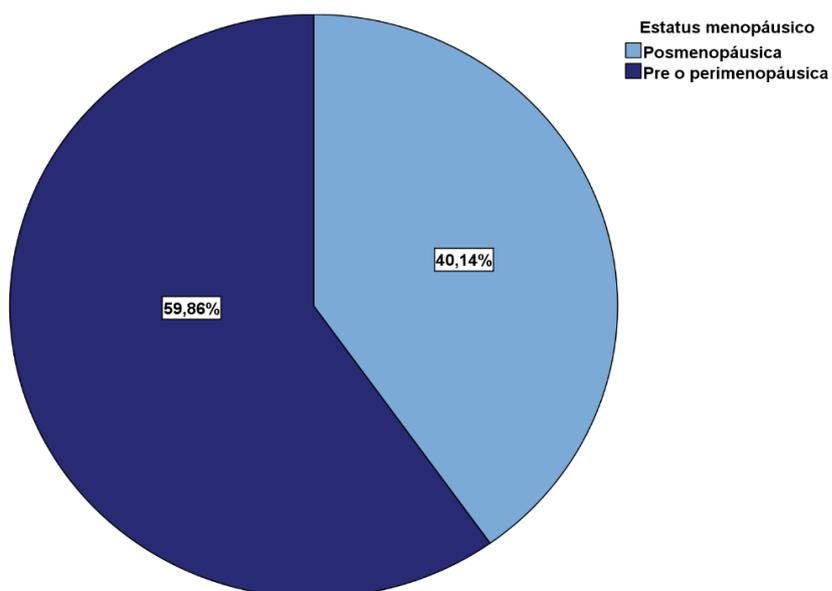


Fig. 1 Estatus menopáusico al diagnóstico.

4.1.1.4. Tabaquismo.

El 15% de las pacientes eran fumadoras al diagnóstico, siendo resultados concordantes con la población general (Tabla 22).

Tabla 22. Tabaquismo.

	n	% del n total de la muestra	Media	Mediana	DE	Mín	Máx
Tabaquismo	563	100%					
No fumadora	478	85%					
Fumadora o exfumadora	85	15%					
Años-paquete	85	15%	17,63	15	10,24	3	50

DE: Desviación estándar

4.1.1.5. Índice de masa corporal.

El 46,36% de las pacientes tenían un índice de masa corporal normal. Más del 50% tenían un IMC elevado (28,41% sobrepeso y 23,93% obesidad) (Tabla 23).

Tabla 23. Índice de masa corporal.

	n	% del n total de la muestra	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	K-S		
								Est.	gl	p
IMC	535	95%	26,50	25,30	5,309	17,3	45,4	0,097	535	<0,001
Bajo peso	7	1,2%								
Normal	248	44%								
Sobrepeso	152	27%								
Obesidad	128	22,7%								

DE: Desviación estándar. IMC: índice de masa corporal. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estadístico. gl: grados de Libertad.

4.1.1.6. Estudio genético en cáncer hereditario.

126 pacientes (24,5% del total) fueron evaluadas por la Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario del Hospital General de Elche, durante el transcurso de la neoadyuvancia o posteriormente en el seguimiento. De las pacientes estudiadas, 92 (73%) obtuvieron un resultado no informativo (ausencia de detección de mutación genéticamente hereditaria relacionada con el síndrome de CM hereditario). De las mutaciones patogénicas detectadas, predominaron: BRCA1 en 18 pacientes (14,3% de las pacientes evaluadas) seguido de BRCA2 en 11 pacientes (8,7% de las pacientes evaluadas) (Tabla 24 y Fig. 2).

Tabla 24. Estudio genético en cáncer hereditario.

	n	% del n total de la muestra	n pacientes con estudio genético realizado	% del n total de pacientes con estudio realizado
Estudio genético en cáncer hereditario	551	97,9%	126	100%
No consta estudio	425	75,5%		
Resultado no informativo	92	16,3%	92	73%
Mutación patogénica BRCA1	18	3,2%	18	14,3%
Mutación patogénica BRCA2	11	2,0%	11	8,7%
Mutación patogénica CHEK2	1	0,2%	1	0,8%
Mutación patogénica PALB2	1	0,2%	1	0,8%
VED BRCA1	2	0,4%	2	1,6%
VED BRCA2	1	0,2%	1	0,8%

VED: variante de efecto desconocido

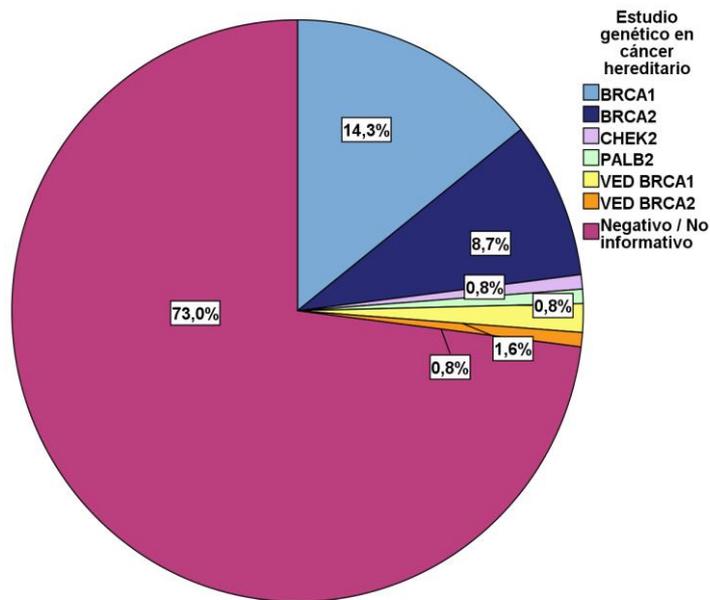


Fig. 2. Resultados del estudio genético en cáncer hereditario. Total de pacientes con estudio realizado.

4.1.2. Descripción de las características sociodemográficas.

La gran mayoría, 407 pacientes (72,3%), correspondían a pacientes cuyo domicilio pertenecía al área de salud correspondiente al HGUA. Del resto de pacientes que no correspondían al HGUA, el grupo más numeroso correspondía al Hospital de San Juan de Alicante, hospital más cercano geográficamente, con hasta 100 pacientes (17,8%). El seguimiento de las pacientes correspondientes a otras áreas se continuó realizando en las consultas externas de Oncología del HGUA, por lo que no existieron pérdidas significativas. (Tabla 25).

Tabla 25. Hospital de referencia por domicilio de las pacientes.

	n	%
Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante	407	72,3
Hospital Universitario de San Juan de Alicante	100	17,8
Hospital Universitario del Vinalopó	13	2,3
Hospital General Universitario de Elche	11	2,0
Hospital General Universitario de Elda	7	1,2
Hospital Marina Baixa	6	1,1
Hospital Universitario de Torrevieja	5	,9
Hospital Vega Baja	3	,5
Hospital de Denia	1	,2
Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva	1	,2
N/S	9	1,6
Total	563	100,0

4.1.3. Características clínicas y anatomopatológicas al diagnóstico.

4.1.3.1. Localización.

A continuación, se detallan las características anatomopatológicas al diagnóstico (se considera porcentaje válido al calculado sobre el total de las observaciones excluyendo los valores perdidos) (Tabla 26).

Tabla 26. Lateralidad, multifocalidad y multicentricidad.

	n	% del n total de la muestra	% válido
Lateralidad	563	100%	
Izquierda	277	49,2%	
Derecha	278	49,4%	
Bilateral	8	1,4%	
Multifocalidad	456	81%	
No	402	71,4%	88,2%
Sí	54	9,6%	11,8%
Multicentricidad	458	81,3%	
No		71%	87,3%
Sí		10,3%	12,7%

4.1.3.2. Tamaño tumoral.

En cuanto al tamaño tumoral, la media fue de 43,5 mm y la mediana de 38 mm. El tamaño máximo fue de 140 mm. En la estadificación clínica TNM, el grupo más numeroso fue cT2 con un 52,6%, seguido de cT3 con un 23,8%. (Tabla 27 y fig. 3).

Tabla 27. Tamaño al diagnóstico.

	n	% del n total de la muestra	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	K-S		
								Est.	gl	p
Tamaño (en mm)	552	98%	43,44	38	24,53	0	140	0,143	552	<0,001
cTx	9	1,6%								
cT1	36	6,4%								
cT2	296	52,6%								
cT3	134	23,8%								
cT4	88	15,6%								

DE: Desviación estándar. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estadístico. gl: grados de libertad.

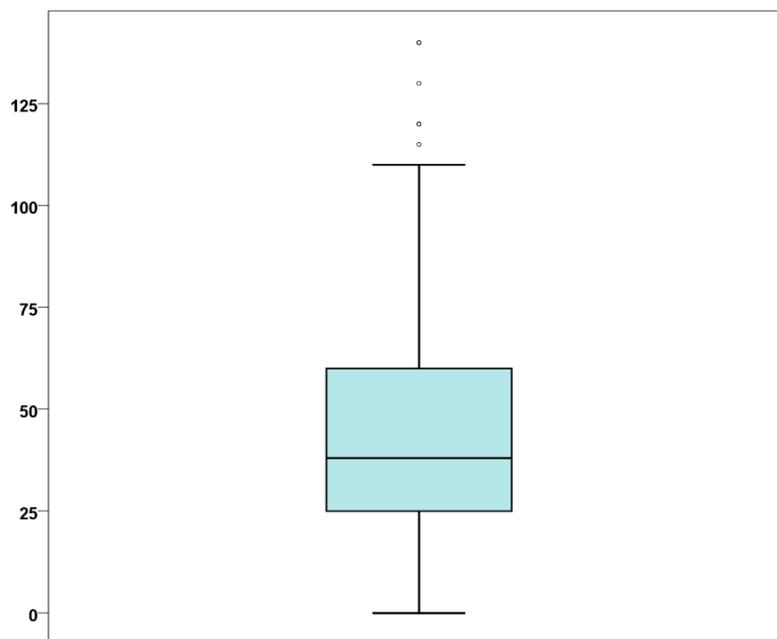


Fig. 3. Tamaño tumoral, en mm. Diagrama de cajas.

4.1.3.3. Afectación ganglionar.

Solo el 27,5% no tenían evidencia de afectación ganglionar axilar al diagnóstico. Del resto de pacientes con afectación axilar, el grupo más numeroso fue cN1 (49,2%) seguido de cN2 y cN3 respectivamente (Tabla 28).

Tabla 28. Afectación ganglionar al diagnóstico.

	n	% del n total de la muestra
Afectación ganglionar (cN)	563	100%
cN0	155	27,5%
cN1	277	49,2%
cN2	112	19,9%
cN3	19	3,4%

4.1.3.4. Estadificación tumoral.

El grupo mayoritario fue el estadio IIB (31,97%) seguido muy de cerca por el IIA (24,3%) y IIIA (24,2%). Los estadios I estuvieron mínimamente representados (Tabla 29).

Tabla 29. Estadificación tumoral al diagnóstico.

	n	% del n total de la muestra
Estadio AJCC	563	100%
IA	6	1,1%
IB	1	0,2%
IIA	137	24,3%
IIB	180	32%
IIIA	136	24,2%
IIIB	83	14,7%
IIIC	20	3,6%

4.1.3.5. Histología.

El grupo claramente más representado corresponde al carcinoma ductal NOS con un 87,2% del total. Siguen en frecuencia el carcinoma Micropapilar (5,2%) y CLI (4,3%). (Tabla 30).

Tabla 30. Histología principal.

	n	% del n total de la muestra
Histología	563	100%
Ductal NOS	491	87%
Micropapilar	29	5,2%
Lobulillar	24	4,3%
Mucinoso	10	1,8%
Medular	3	0,5%
Apocrino	2	0,4%
Tubular	1	0,2%
Metaplásico	1	0,2%
Secretor	1	0,2%
Escamoso	1	0,2%

4.1.3.6. Grado histológico.

La mayoría de las pacientes tenían un carcinoma Grado III, con un 68,4%. El grado I estuvo muy poco representado, en solo un 1,4% de las biopsias diagnósticas (Tabla 31 y fig. 4).

Tabla 31. Grado histológico.

	n	% del n total de la muestra
Grado	563	100%
Grado I	8	1,4%
Grado II	170	30,2%
Grado III	385	68,4%

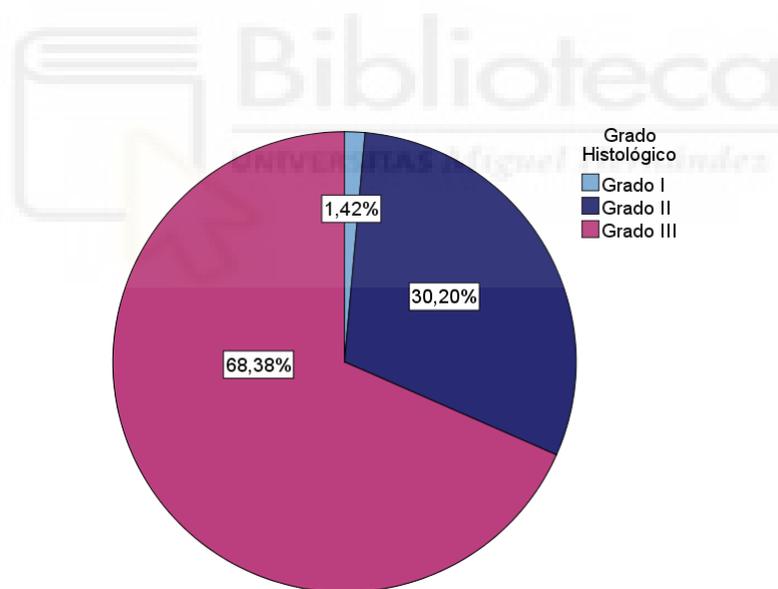


Fig. 4. Grado Histológico.

4.1.3.7. Receptor de estrógeno.

El 63,15%, casi 2/3 partes, tenía positividad para el receptor estrogénico ($\geq 1\%$) (Tabla 32 y fig. 5).

Tabla 32. Receptor de estrógeno.

	n	% del n total de la muestra	% válido	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	K-S		
									Est.	gl	p
RE (%)	498	88,5%		47,80	57,5	44,199	0	100	0,262	498	<0,001
RE+ ($\geq 1\%$)	353	62,7%	63,1%								
RE- (<1%)	206	36,6%	36,9%								

RE: receptor de estrógeno. DE: Desviación estándar. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estadístico. gl: grados de libertad.

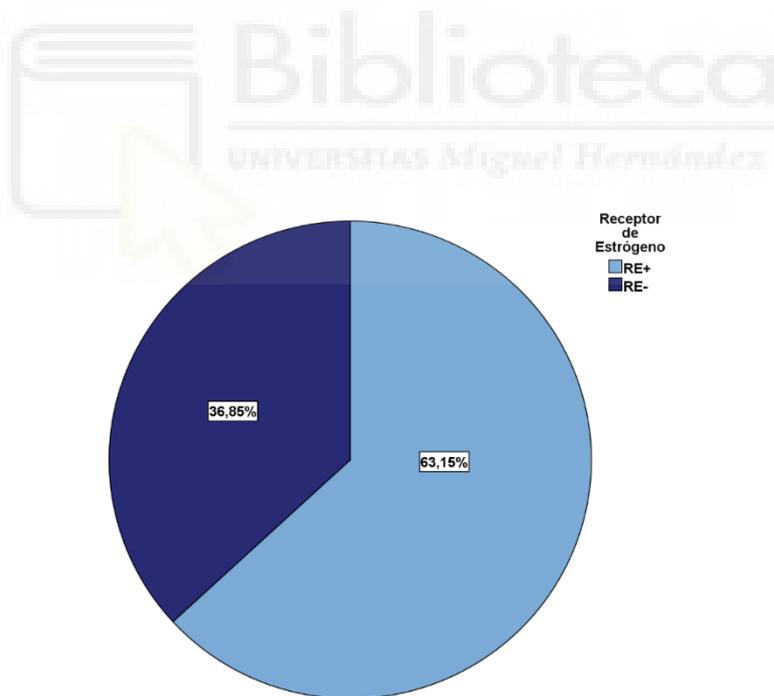


Fig. 5. Receptor de Estrógeno.

4.1.3.8. Receptor de progesterona.

El 47,48% tenía positividad para el RP ($\geq 1\%$) (Tabla 33 y fig. 6).

Tabla 33. Receptor de progesterona.

	n	% del n total de la muestra	% válido	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	K-S		
									Est.	gl	p
RP (%)	482	85,6%		27,37	0	37,745	0	100	0,307	482	<0,001
RP+ ($\geq 1\%$)	264	46,9%	47,5%								
RP- (<1%)	292	51,9%	52,5%								

RP: receptor de progesterona. DE: Desviación estándar. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estadístico. gl: grados de libertad.

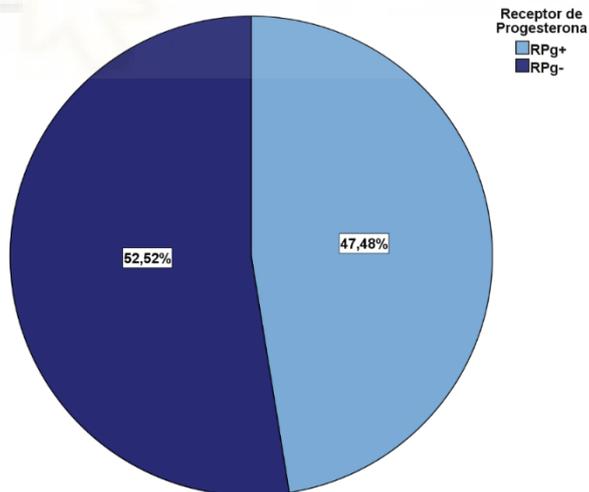


Fig. 6. Receptor de Progesterona.

4.1.3.9. Receptor HER2-neu.

Se desconocía el estado del receptor HER2 en 11 pacientes. Del total de las determinaciones, el 28,99% de pacientes tenían sobreexpresión o amplificación del HER2. (Tabla 34 y fig. 7).

Tabla 34. Receptor HER2-neu. Estadísticos descriptivos.

	N	% del n total de la muestra	% Válido
HER2	552	98%	
3+ o 2+ amplificado	160	28,4%	29%
0+, 1+ o 2+ No amplificado	392	69,6%	71%

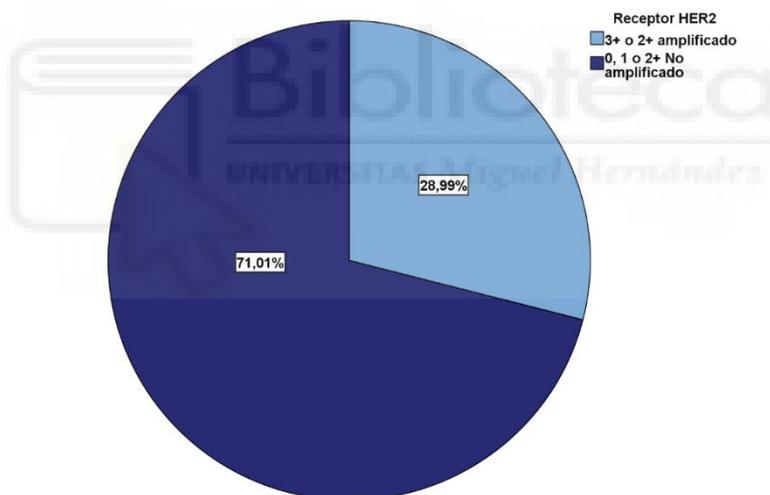


Fig. 7. Receptor HER2.

4.1.3.10. p53.

No disponíamos datos de 61 pacientes (10,8%). Del total de las determinaciones, p53 estaba sobreexpresado ($\geq 10\%$) en el 43,43% de las pacientes. (Tabla 35),

Tabla 35. p53.

	n	% del n total de la muestra	% Válido	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	K-S		
									Est.	gl	p
p53 (%)	502	89,2%		27,50	3	37,18	0	100	0,281	502	<0,001
Sobreexpresado ($\geq 10\%$)	218	38,7	43,4								
No sobreexpresado (<10)	284	50,4	56,6								

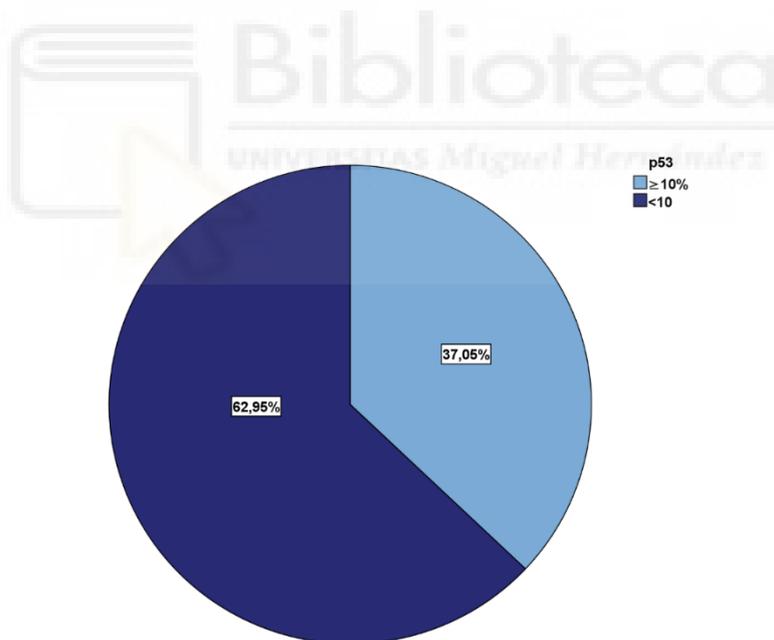


Fig. 8. p53.

4.1.3.11. Receptor de andrógeno.

El Receptor de Andr6geno (RA) se determin6 de forma rutinaria en nuestro centro desde el a1o 2010, por lo que no disponemos de datos en el 54% de las pacientes. En las pacientes testadas, el RA fue positivo ($\geq 1\%$) en el 66,41% (Tabla 36 y fig. 9).

Tabla 36. Receptor de andr6geno.

	n	% del n total de la muestra	% V6lido	Media	Mediana	DE	M6n	M6x	K-S		
									Est.	gl	p
RA (%)	258	45,8%		42,86	35	39,653	0	100	0,185	258	<0,001
RA+ ($\geq 1\%$)	172	30.6%	66,4%								
RA- (<1%)	87	15,5%	33,6%								

RA: receptor de andr6geno. DE: Desviaci6n est6andar. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estad6stico. gl: grados de libertad.

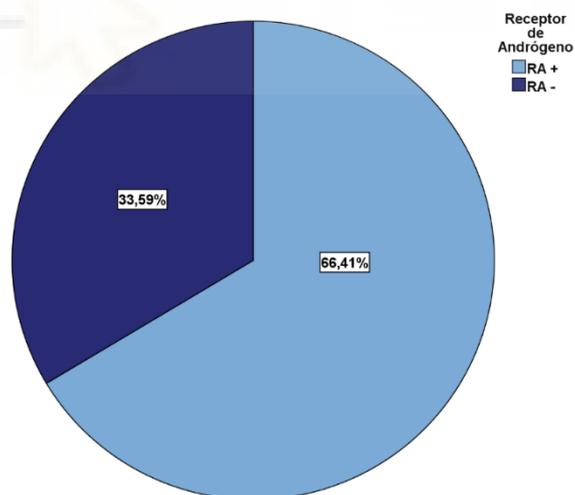


Fig. 9. Receptor de Andr6geno.

4.1.3.12. Citoqueratina 5/6.

No obtuvimos datos en el 34,6% de las pacientes. De los resultados disponibles, se obtuvo un 20,38% de positividad ($\geq 1\%$) para la citoqueratina 5/6. (Tabla 37 y fig. 10)

Tabla 37. Citoqueratina 5/6.

	n	% del n total de la muestra	% Válido	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	K-S		
									Est.	gl	p
CK5/6 (%)	299	53,1%		7,56	0	20,962	0	100	0,430	299	<0,001
CK5/6+	75	13,3%	20,4%								
CK5/6-	293	52%	79,6%								

CK5/6: citoqueratina5/6. DE: Desviación estándar. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estadístico. gl: grados de libertad.

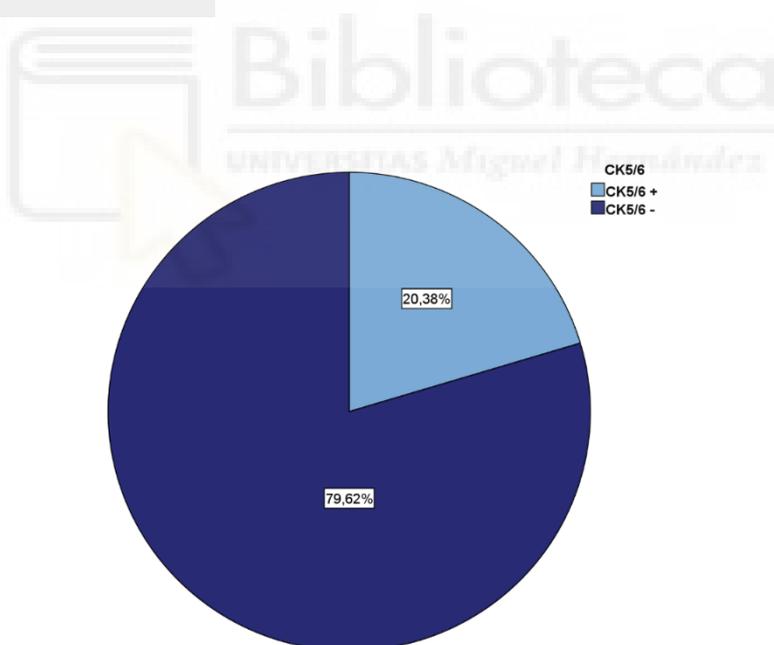


Fig. 10. Expresión de citoqueratina 5/6 (CK5/6).

4.1.3.13. Índice de proliferación ki67.

Obtuvimos datos del índice de proliferación Ki67 en la biopsia diagnóstica del 90% de las pacientes. El índice Ki67 tuvo una media de 33,4% y una mediana de 28%, lo que refleja en general tumores con una alta carga de proliferación. El ki67 máximo fue de 90% mientras que el mínimo fue de 2%. En cuanto a los grupos de clasificación de Ki67, el más numeroso fue el mayor o igual a 30%, incluyéndose en él un total de 43,5% de las pacientes. (Tabla 38 y fig. 11)

Tabla 38. Índice de proliferación Ki67.

	n	% del n total de la muestra	% Válido	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	K-S		
									Est	gl	p
Ki67 (en %)	507	90%		33.4	28	19,365	2	90	,152	507	<0,001
Alto ($\geq 30\%$)	245	43,5%	48%								
Intermedio (15-29%)	203	36,1%	39,8%								
Bajo (< 15%)	62	11%	12,2%								

DE: Desviación estándar. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estadístico. gl: grados de libertad

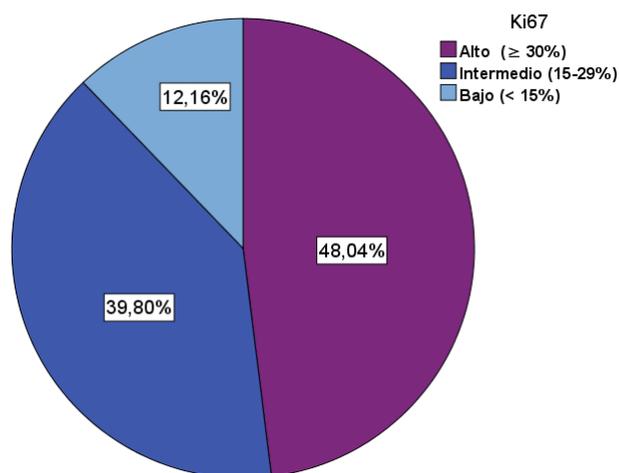


Fig. 11. Índice Ki67 clasificado en subgrupos.

4.1.3.14. Subtipos inmunohistoquímicos.

En cuanto a los subtipos inmunohistoquímicos, el subgrupo más numeroso fue RE+HER2-, subgrupo denominado *Luminal*, con un 48,3% del total. Los tumores RE-HER2-, denominados TN, correspondieron al 22,5%. Y un 14,4% y 14% correspondieron a los subtipos RE+HER2+ y RE-HER2+ respectivamente (Tabla 39 y fig. 12).

Tabla 39. Subtipos inmunohistoquímicos.

	N	% del n total de la muestra	% válido
Subtipo IHQ	558	99,1%	
RE+ HER2 -	272	48,3%	48,7%
RE+ HER2+	81	14,4%	14,5%
RE- HER2+	79	14%	14,2%
RE- HER2-	126	22,4%	22,6%

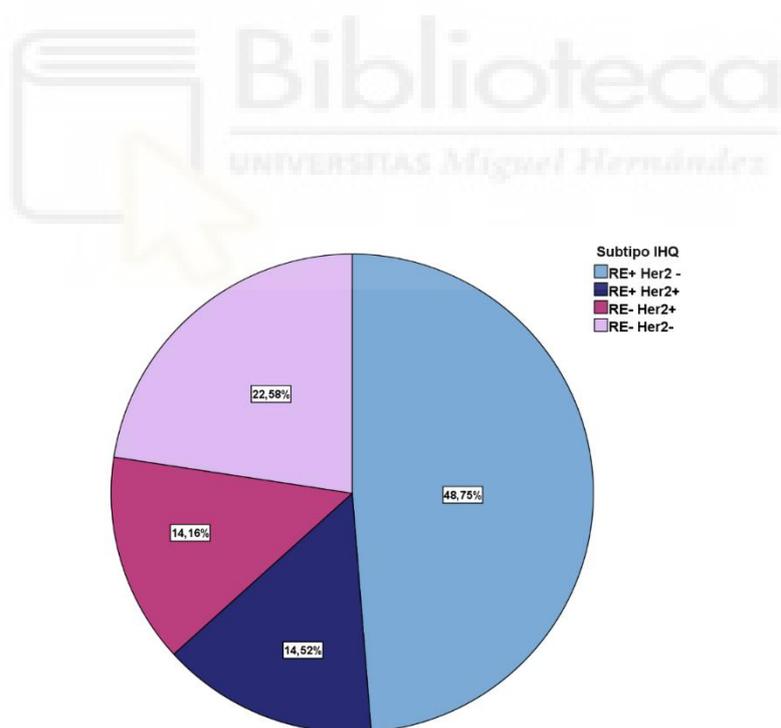


Fig. 12. Subtipos inmunohistoquímicos.

4.1.3.15. Subtipos luminales RE+ HER2-.

De los 272 pacientes con tumores RE+HER2-, categorizamos en Luminal A y B según la clasificación de Maisonneuve.

Solo 1 de cada 5 tumores luminales correspondieron al subgrupo Luminal A (19,12%). Por lo que los tumores con un bajo índice de proliferación ki67 en el subgrupo RE+HER2- estuvieron poco representados (Tabla 40 y fig. 13)

Tabla 40. Subtipos luminales.

	N	% del n total de la muestra	% válido
Subtipo Luminal RE+HER2-	272	48,3%	
Luminal A	52	9,2%	19,1%
Luminal B	220	39,1%	80,9%

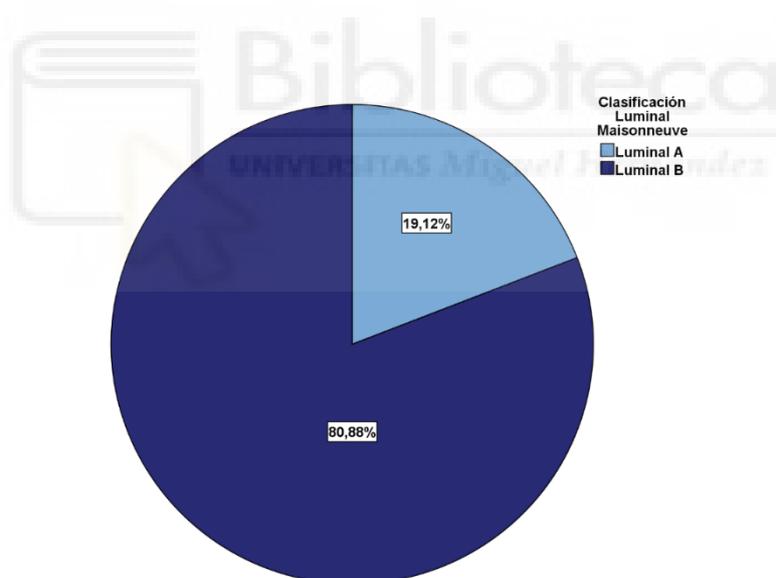


Fig. 13. Clasificación de Maisonneuve.

4.1.3.16. Clinical prognostic Stage.

En cuanto al CPS, el subgrupo más numeroso fue el IIA, seguido del IIB y el IIIB. El estadio IA estuvo mínimamente representado (1,1%) (Tabla 41). En la figura 14 se representa el número absoluto de pacientes para cada categoría.

Tabla 41. *Clinical Prognostic Stage.*

	N	% del n total de la muestra	% válido
Clinical Prognostic Stage	555	98,6%	
IA	6	1,1%	1,1%
IB	55	9,8%	9,9%
IIA	128	22,7%	23,1%
IIB	119	21,1%	21,4%
IIIA	80	14,2%	14,4%
IIIB	113	20,1%	20,4%
IIIC	54	9,6%	9,7%

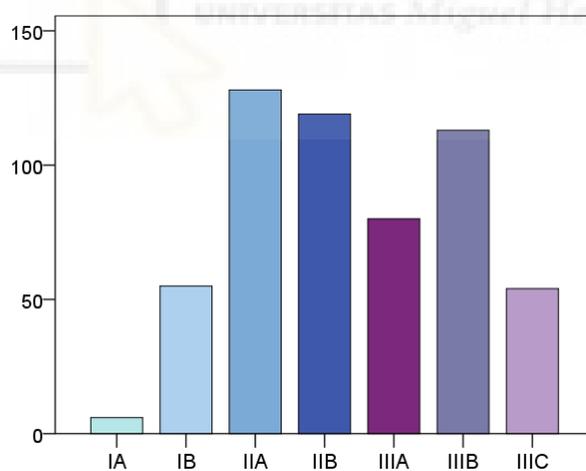


Fig. 14. Clinical Prognostic Stage.

4.1.4. Tratamiento neoadyuvante.

A continuación, se detallan las características relacionadas con el tratamiento neoadyuvante. Se distinguieron en función de la generación de la QT y de los tipos de esquemas.

4.1.4.1. Generación de quimioterapia.

Las quimioterapias de 3ª generación fueron las más ampliamente utilizadas, con un 84,49% del total. Les siguieron las de 2ª generación, con un 10,16% y 1ª generación, con un 5,35%. (Tabla 42 y fig. 15).

Tabla 42. Generación de quimioterapia.

	N	% del n total de la muestra	% válido
Generación de quimioterapia	561	99,6%	
Primera	30	5,3%	5,3%
Segunda	57	10,1%	10,2%
Tercera	474	84,2%	84,5%

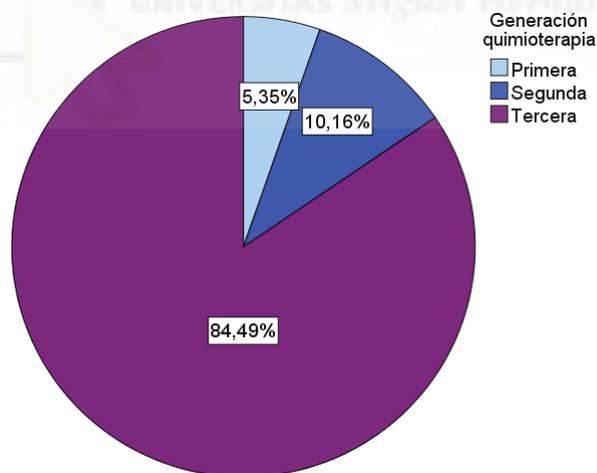


Fig. 15. Generación de quimioterapia.

4.1.4.2. Esquemas de quimioterapia.

Los esquemas con antraciclinas y taxanos fueron ampliamente representados, en un 73,89% de los casos. A destacar un 9,24% de pacientes con esquemas de platinos y taxanos concomitantes, libres de antraciclinas. (Tabla 43 y fig. 16).

Tabla 43. Esquemas de quimioterapia.

Esquemas de quimioterapia	N	% del n total de la muestra
Esquemas de quimioterapia	563	100%
Antraciclinas	36	6,4%
Antraciclinas y Taxanos concomitantes o secuenciales	416	73,9%
Antraciclinas, secuencial con Platinos y Taxanos	28	5,0%
Platinos y Taxanos concomitantes	52	9,2%
Otros esquemas de QT	31	5,5%

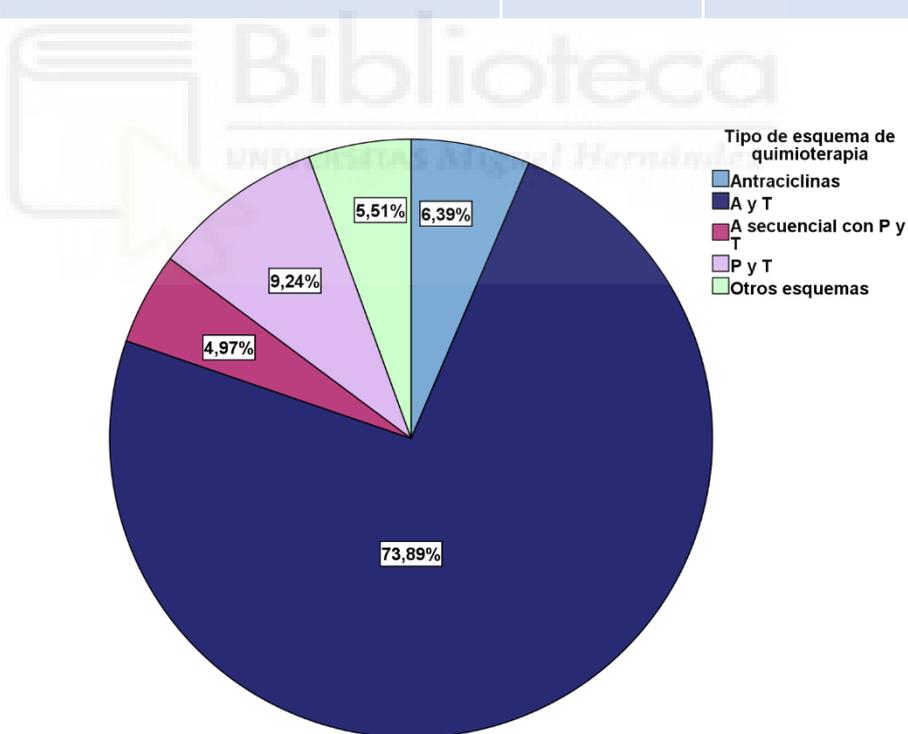


Fig. 16. Tipos de esquemas de quimioterapia.

4.1.4.3. Dosis densas.

Las dosis densas de antraciclinas se utilizaron en el 29,7% de las pacientes. En la figura 17 se representa el % del total de pacientes tratadas con antraciclinas. (Tabla 44).

Tabla 44. Dosis densas de antraciclinas.

	N	% del n total de la muestra	% válido
Esquemas de quimioterapia con antraciclinas	480	85,3%	
Dosis densas Sí	167	29,7%	34,8%
Dosis densas No	313	55,6%	65,2%

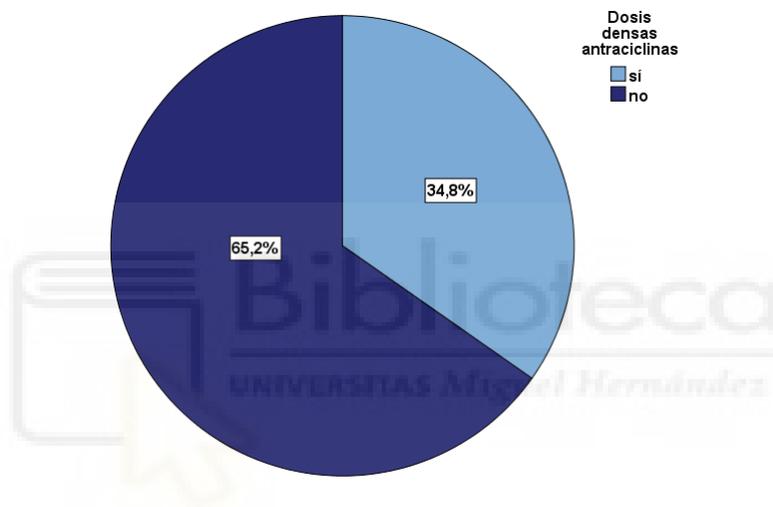


Fig. 17. Dosis densas.

4.1.4.4. Número de ciclos.

En cuanto al número de ciclos, el grupo más mayoritario correspondió al grupo de 6 ciclos (58,1%) seguido de 8 ciclos (24,7%). (Tabla 45).

Tabla 45. Número de ciclos de quimioterapia.

	N	% del n total de la muestra	Media	Mediana	Desviación estándar	Mín	Máx
Nº ciclos	563	100	6,31	6	1,529	1	14
1	2	0,4					
2	1	0,2					
3	18	3,2					
4	45	8,0					
5	16	2,8					
6	327	58,1					
7	2	0,4					
8	139	24,7					
9	2	0,4					
10	3	0,5					
11	2	0,4					
12	3	0,5					
13	2	0,4					
14	1	0,2					

4.1.4.5. Tratamiento antiHER2 en tumores HER2+.

De los 160 pacientes HER2+, hasta un 79,5% habían recibido tratamiento antiHER2. Un 53,4% de ellas QT combinada con Trastuzumab y un 26,1% de ellas QT combinada con Trastuzumab y Pertuzumab. (Tabla 46 y fig. 18).

Tabla 46. Tratamiento antiHER2 en tumores HER2+.

	N	% del n total de la muestra	% válido
Tratamiento anti-HER2 en enfermedad HER2+	160	28,5%	
Ninguno	33	5,9%	20,5%
Trastuzumab	86	15,3%	53,4%
Trastuzumab-Pertuzumab	42	7,5%	26,1%

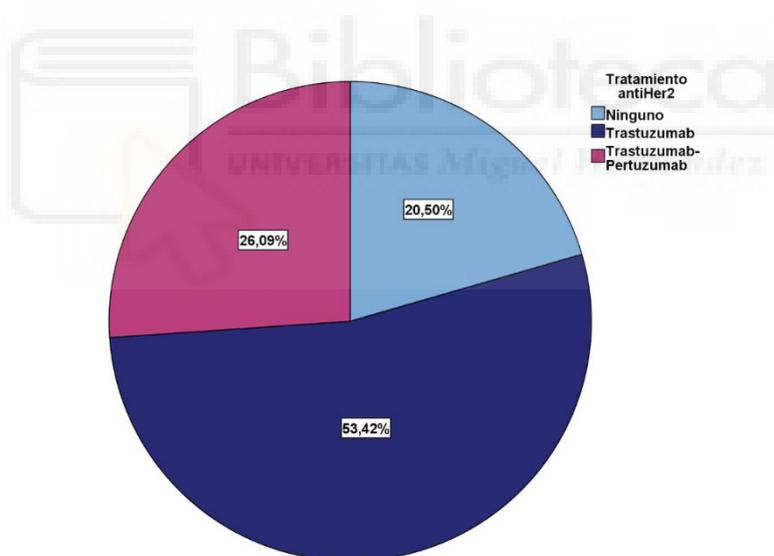


Fig. 18. Tratamiento antiHER2 en tumores HER2+

4.1.4.6. Derivados de platino en tumores triple negativo.

De las 126 pacientes con tumores TN, un 31,7% de ellas recibieron QT combinada con derivados de platino. (Tabla 47 y fig. 19)

Tabla 47. Derivados de platino en tumores triple negativo.

	N	% del n total de la muestra	% válido
Uso de Platinos en TN	126	22,4%	100%
Sí	40	7,1%	31,7%
No	86	15,3%	68,3%

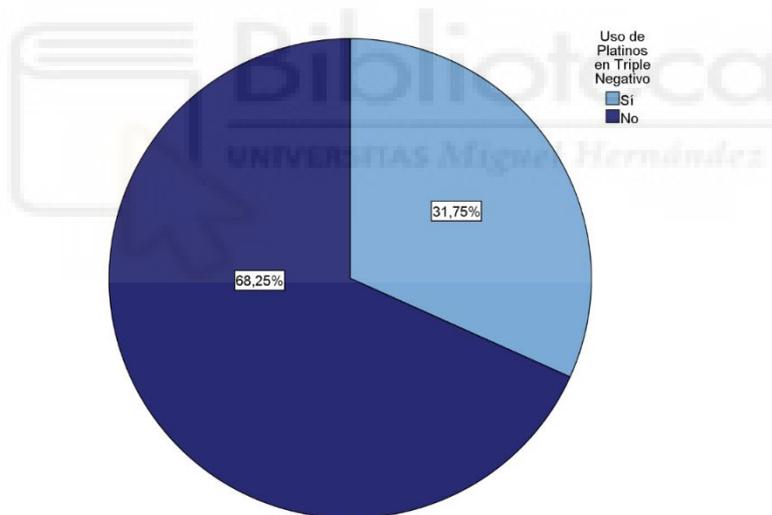


Fig. 19. Uso de derivados de Platino en tumores triple negativo

4.1.5. Descripción del tratamiento quirúrgico.

4.1.5.1. Tipo de cirugía mamaria.

En casi 2 terceras partes, un 65,72%, las pacientes fueron sometidas a una mastectomía. En el 34,28% restantes se pudo realizar una cirugía conservadora. (Tabla 48 y fig. 20)

Tabla 48. Tipo de cirugía mamaria.

	N	% del n total de la muestra
Tipo de cirugía mamaria	563	100%
Conservadora	193	34,3%
Mastectomía	370	65,7%

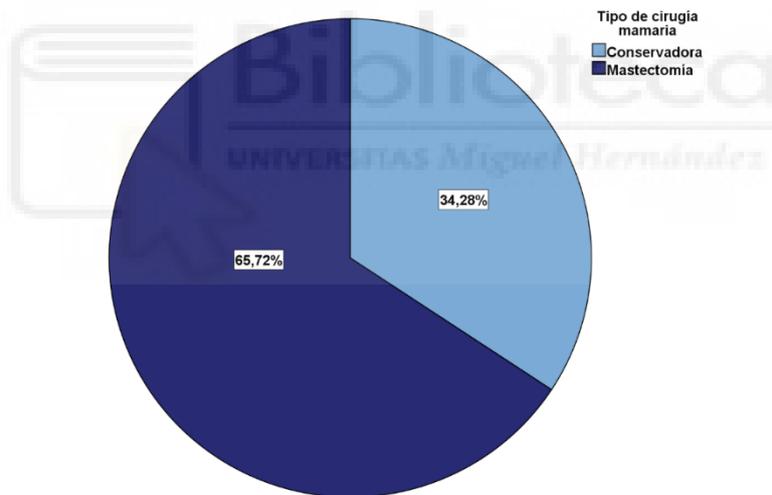


Fig. 20. Tipo de cirugía mamaria.

4.1.5.2. Biopsia del ganglio centinela.

En el 21,1% de pacientes se les practicó la BSGC, siendo en el 17,6% de los casos posterior a la QT. Solo en 14 pacientes, un 2,5% de los casos, la BSGC se realizó previo a la QT neoadyuvante (Tabla 49 y fig. 21).

Tabla 49. Biopsia de ganglio centinela.

	N	% del n total de la muestra
Biopsia de ganglio centinela	563	100%
No	450	79,9%
Sí (prequimioterapia)	14	2,5%
Sí (posquimioterapia)	99	17,6%

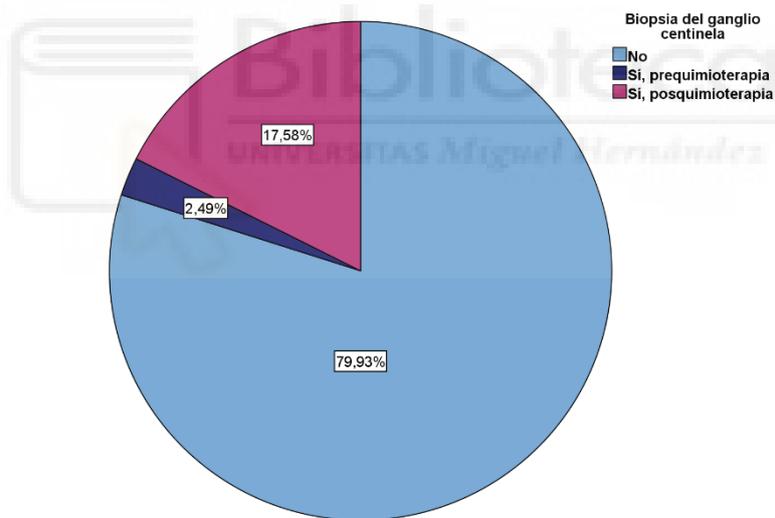


Fig. 21. Biopsia del ganglio centinela.

4.1.5.3. Tipo de cirugía axilar.

En la amplia mayoría de las pacientes se les practicó una LA. Solo el 16,34% no requirieron una linfadenectomía, gracias a la técnica de la BSGC. (Tabla 50 y fig. 22).

Tabla 50. Tipo de cirugía axilar.

	N	% del n total de la muestra
Tipo de cirugía axilar	563	100%
Linfadenectomía axilar	471	83,7
Solo biopsia ganglio centinela	92	16,3

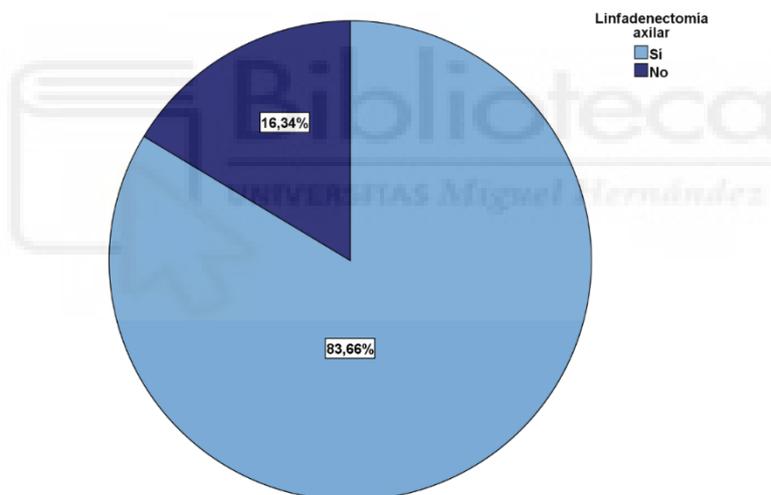


Fig. 22. Tipo de cirugía axilar.

4.1.6. Descripción del tratamiento adyuvante.

4.1.6.1. Tipo de radioterapia adyuvante.

Una amplia mayoría de pacientes recibieron RT adyuvante, siendo solo local en el 10,5% de ellas, y locorregional en el 76,2% del total. (Tabla 51 y fig. 23).

Tabla 51. Tipo de radioterapia adyuvante.

	N	% del n total de la muestra
Tipo de RT adyuvante	563	100%
Ninguna	75	13,3%
Local	59	10,5%
Locorregional	429	76,2%

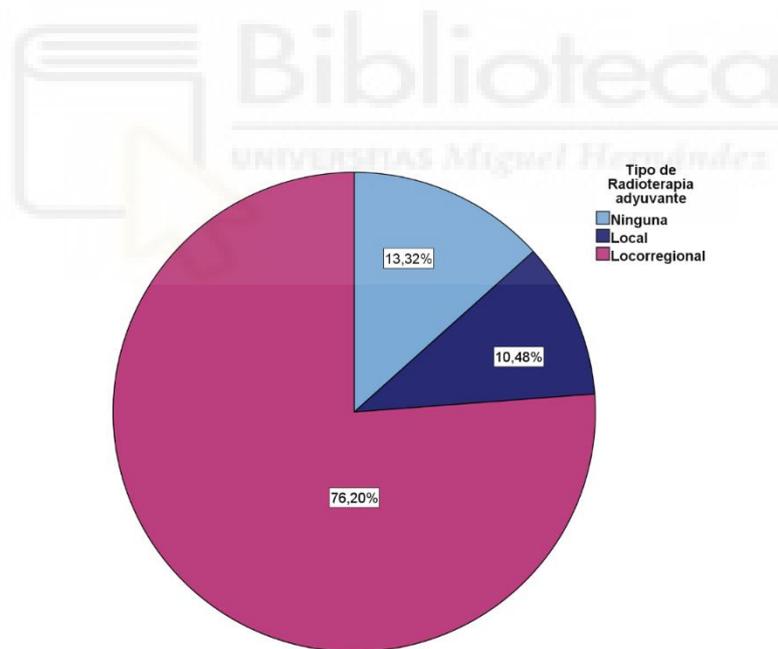


Fig. 23. Tipo de Radioterapia adyuvante.

4.1.6.2. Tipo de hormonoterapia adyuvante.

Más de la mitad de las pacientes RE+ recibieron solo TMX adyuvante (55,4%). El 45,7% recibieron un IA ya sea de inicio o de forma secuencial con TMX. (Tabla 52 y fig. 24)

Tabla 52. Tipo de hormonoterapia adyuvante.

	N	% del n total de la muestra	% válido
Hormonoterapia en tumores RE+	352	63%	
TMX	195	34,6%	55,4%
IA	105	18,7%	29,8%
TMX seguido de IA	42	7,5%	11,9%
IA seguido de TMX	7	1,2%	2%
Ninguna	3	0,5%	0,9%

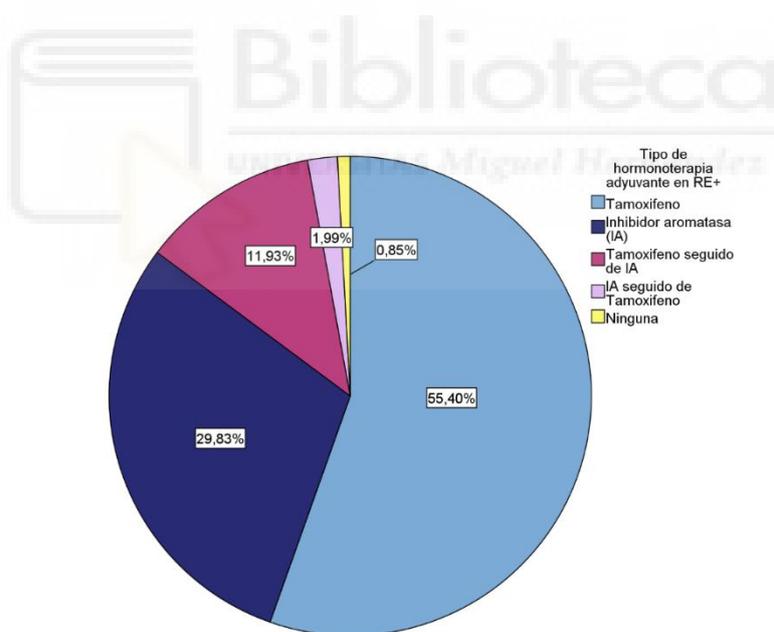


Fig. 24. Tipo de Hormonoterapia adyuvante en RE+.

4.1.7. Número de pacientes por año del diagnóstico.

La mediana del número de pacientes que recibieron QT neoadyuvante por año fue de 25. La paciente con fecha de diagnóstico más antiguo data de 15 de febrero de 1997. La paciente con fecha de diagnóstico más reciente fue de 15 de junio de 2019. El año con menor número de pacientes correspondió a 1998, con 4 pacientes. El año con un mayor número de pacientes correspondió a 2018, con 47. Reseñar que la última fecha de diagnóstico correspondió a 15 de junio 2019, por lo que en el año 2019 solo 17 pacientes fueron identificadas. (Tabla 53 y fig. 25)

Tabla 53. Número de pacientes por año de diagnóstico. Tendencia central y dispersión.

Media	24,4783
Mediana	25
Desviación estándar	12,45307
Rango	43
Mínimo	4
Máximo	47

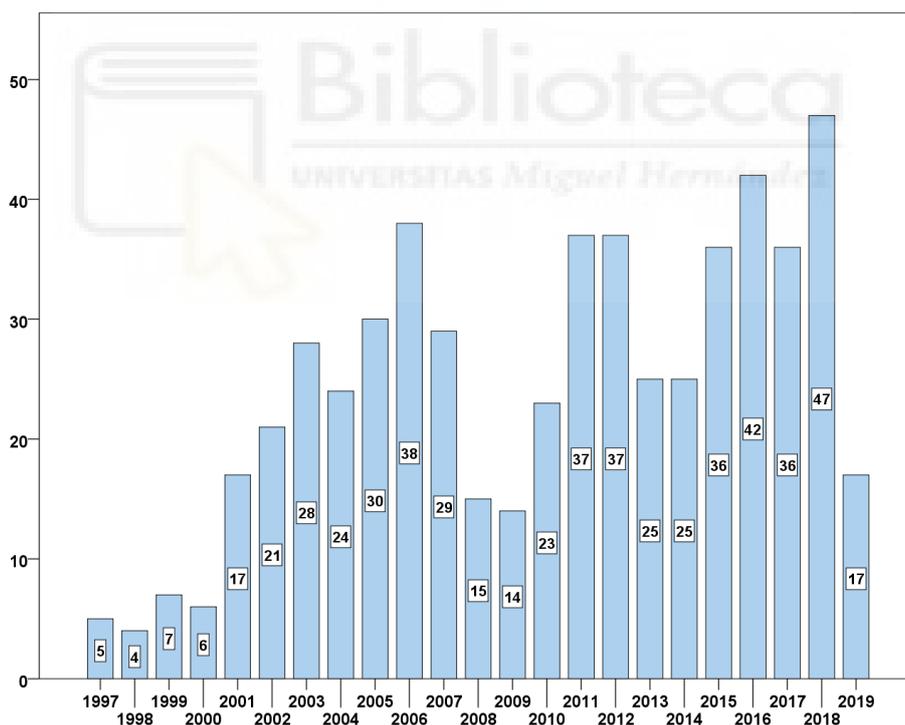


Fig. 25. Número de pacientes según año del diagnóstico.

4.1.8. Tiempo de evolución del estudio.

Consideramos tiempo de evolución del estudio al tiempo que transcurre desde la fecha de diagnóstico de la primera paciente hasta fecha de diagnóstico de la paciente a estudio. Siendo la fecha de diagnóstico de la primera paciente el 14 de febrero de 1997. (Tabla 54)

Tabla 54. Tiempo de evolución del estudio.

	n	% del n total de la muestra	Media	Mediana	DE	Mín	Máx	K-S		
								Est	gl	p
Tiempo de evolución del estudio (años)	563	100%	13,64	14,34	5,79	0	22,35	,092	563	<0,001

DE: Desviación estándar. K-S: Kolmogorov-Smirnov. Est.: estadístico. gl: grados de libertad

4.1.9. Relación entre número de pacientes por año del diagnóstico y tiempo de evolución del estudio.

Mediante la correlación de *Spearman* se analizó la relación entre el número de pacientes diagnosticados por cada año con la variable tiempo de evolución del estudio. Existió una correlación positiva y significativa, demostrándose que conforme avanzamos en el tiempo tratamos a más pacientes con QT neoadyuvante (Tabla 55 y fig. 26).

Tabla 55. Relación entre número de pacientes por año de diagnóstico y tiempo de evolución del estudio. Correlación de *Spearman*.

	<i>N</i>	<i>Rho de Spearman</i>	<i>p</i>
Nº de pacientes diagnosticados por cada año	563	0,643	<0,001

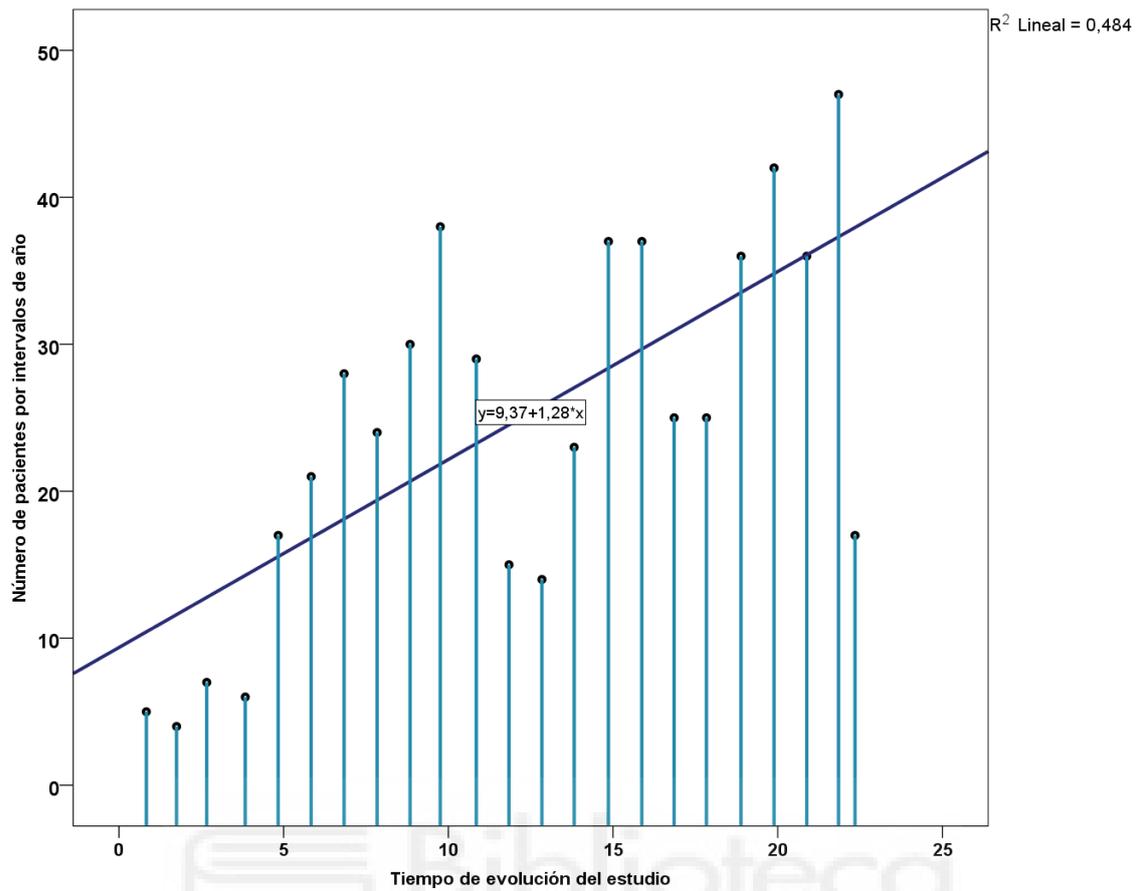


Fig. 26. Número de pacientes por intervalos anuales. Relación con el tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión con línea de ajuste total.

4.2. OBJETIVO ESPECÍFICO N°2: RESULTADOS EN TÉRMINOS DE RESPUESTA PATOLÓGICA Y SUPERVIVENCIA DEL GLOBAL DE LAS PACIENTES.

4.2.1. Respuestas patológicas del global de las pacientes.

A continuación, se detallan las respuestas completas patológicas en mama y axila, solo en mama, y los grados de respuesta MP y RCB para el global de las pacientes (Tabla 56 y figs. 27 y 28).

Tabla 56. Tipos de respuesta completa y clasificaciones de respuesta para el global de las pacientes.

	n	% del n total de la muestra	% válido
RCp (ypT0/is ypN0)	563	100%	
Sí	126	22,4%	
No	437	77,6%	
RCp en mama (ypT0/is)	558	99,1%	
Sí	155	27,5%	27,8%
No	403	71,6%	72,2%
Miller-Payne	401	71,2%	
G5	126	22,4%	31,4
G4	75	13,3%	18,7
G3	153	27,2%	38,2
G2	35	6,2%	8,7
G1	12	2,1%	3
Residual Cancer Burden	334	59,3%	
RCB-0	110	19,5%	32,9%
RCB-I	46	8,2%	13,8
RCB-II	117	20,8%	35
RCB-III	61	10,8%	18,3

4.2.2. Respuesta patológica completa en mama y axila (ypT0/is ypN0).

Se trata de la ausencia de carcinoma infiltrante en mama y ganglios axilares. Se permitía la presencia de carcinoma in situ en tejido mamario. El 22,38% de las pacientes alcanzaron criterios de RCp en mama y axila.

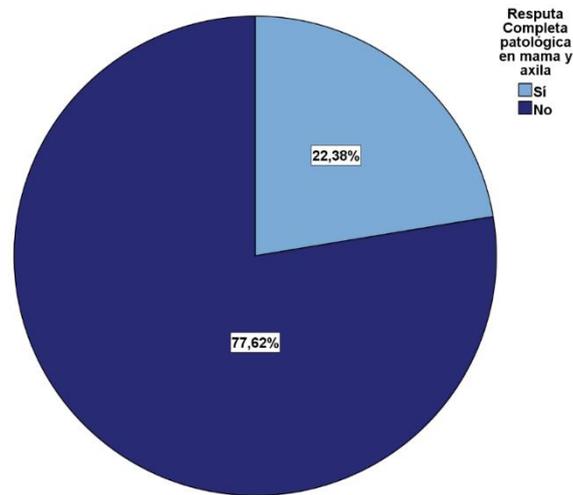


Fig. 27. Respuesta completa patológica en mama y axila.

4.2.2.1. 4.2.2.1 RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN MAMA Y AXILA (ypT0/is ypN0) EN FUNCIÓN DE LOS SUBTIPOS TUMORALES.

4.2.3. Respuesta patológica en mama (ypT0/is).

Se trata de la ausencia de carcinoma infiltrante en mama, independientemente de la respuesta a nivel ganglionar axilar. Se permitía la presencia de carcinoma in situ en mama. El 27,78% alcanzaron la RCp en mama.

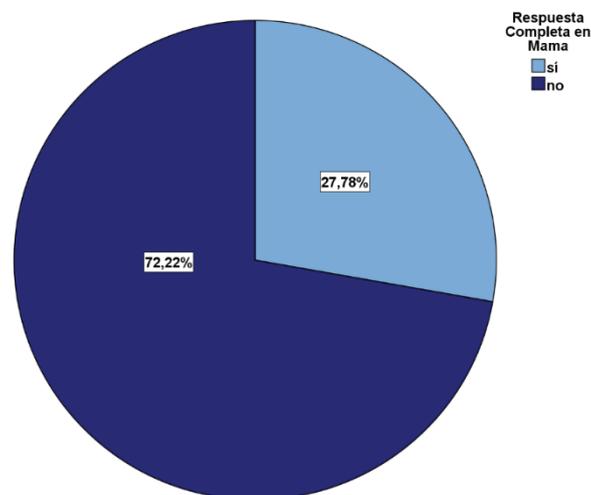


Fig. 28. Respuesta completa patológica en mama.

4.2.4. Métodos de clasificación de respuesta patológica.

4.2.4.1. Método de Miller-Payne.

Mediante el método de Miller-Payne se evaluó el grado de respuesta a nivel del parénquima mamario. Implementado de rutina desde mayo del año 2005 en nuestro centro, obtuvimos datos de 401 pacientes. El índice comprende desde G1 equivalente a muy escasa respuesta hasta G5 equivalente a respuesta completa. El grupo más numeroso correspondió a G3, con 153 pacientes (31,42%). (Fig. 29)

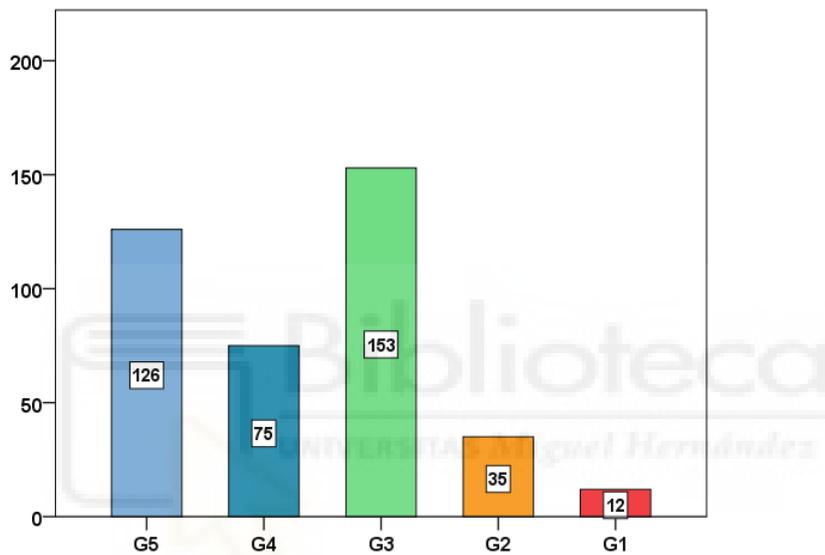


Fig. 29. Grados de respuesta patológica según clasificación Miller-Payne.

4.2.4.2. RESIDUAL CANCER BURDEN.

Mediante el método Residual Cancer Burden, se evaluó el grado de respuesta patológica tanto en mama como en axila. Implementado de rutina en nuestro centro desde enero 2008, obtuvimos datos de 334 pacientes. El *score* comprende desde RCB-III equivalente a mala respuesta hasta RCB-0 equivalente a respuesta completa en mama y axila. El grupo más numeroso correspondió al RCB-II, equivalente a una respuesta intermedia, con 117 pacientes (20,8%). (Fig. 30)

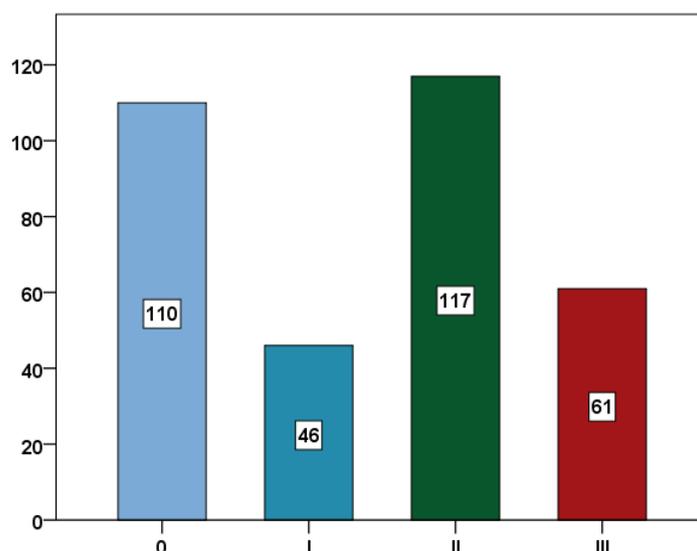


Fig. 30. Grados de respuesta patológica según clasificación Residual Cancer Burden.

4.2.5. Tipos de eventos y situación en último control.

4.2.5.1. Tipos de eventos.

El estudio tuvo una media de 8,69 años y una mediana de 7,07 años de seguimiento, aconteciendo un total de 221 eventos. El evento más temprano se produjo a los 6 meses y el más tardío a los 25 años.

Se consideraron eventos para SLE a las recidivas locales, regionales y a distancia, y a los exitus por otras causas, segundas neoplasias de mama contralateral invasiva y segundos tumores malignos infiltrantes (no mama).

Hubo un total de 221 primeros eventos (221 / 563 pacientes; 39.3%). La gran mayoría de eventos correspondieron a recidivas de enfermedad a distancia, correspondiendo a un 71,9% del total de los eventos. Siguieron en frecuencia las segundas neoplasias de mama y de otras localizaciones y posteriormente las recidivas locales. (Tabla 57 y fig. 31).

Tabla 57. Primeros eventos relacionados con la supervivencia libre de evento.

	n	%	% válido	Mediana de tiempo aparición evento (años)	Error estándar	IC al 95%	
						Inf.	Sup.
Recidiva local	15	2,7	6,8	2,334	0,886	0,598	4,070
Recidiva regional	9	1,6	4,1	2,504	0,127	2,256	2,752
Recidiva a distancia	159	28,2	71,9	2,816	0,137	2,548	3,085
Exitus por otras causas	4	0,7	1,8	7,433	1,500	4,493	10,373
2ª neo mama contralateral	18	3,2	8,1	8,137	0,805	6,559	9,715
2º tumor maligno (no mama)	16	2,8	7,2	7,266	1,079	5,150	9,381
Total	221	39,3	100				

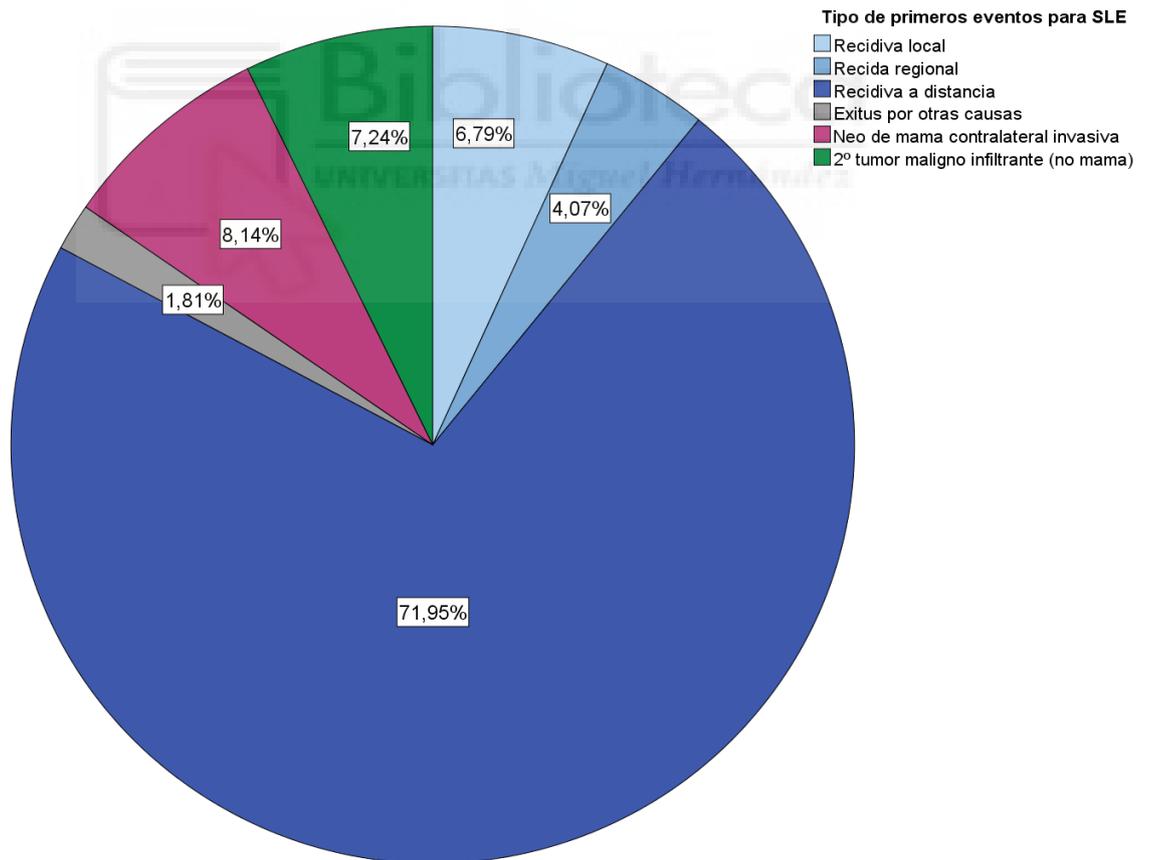


Fig. 31. Primeros eventos relacionados con la SLE.

4.2.5.2. Tipos de recidivas a distancia.

A continuación, se detallan los tipos de recidivas a distancia. Como se objetiva, entre los órganos afectados como primera localización metastásica figuran por orden de frecuencia: hígado, seguido de huesos, cerebro y pulmón. (Tabla 58 y fig. 32)

Tabla 58. Tipos de recidiva a distancia. Órgano afecto en primera localización metastásica. Mediana de tiempo de aparición de la recidiva a distancia.

	n	%	% válido	Mediana	Error estándar	IC mediana al 95%	
						Inf.	Sup.
Hígado	43	7,6	25,7	2,860	0,045	2,772	2,948
Hueso	37	6,6	22,2	3,348	0,458	2,450	4,246
Cerebro	25	4,4	15	1,773	0,276	1,232	2,314
Pulmón	20	3,6	12	3,085	0,392	2,316	3,853
Ganglios a distancia	18	3,2	10,8	2,959	0,360	2,253	3,665
Pleura	12	2,1	7,2	2,918	0,285	2,360	3,476
Meninges	4	0,7	2,4	2,318	0,795	0,761	3,875
Peritoneo	3	0,5	1,8	2,096	1,130	,000	4,310
Ovarios	3	0,5	1,8	5,145	2,933	,000	10,893
Suprarrenales	1	0,2	0,6	1,715			
Piel	1	0,2	0,6	0,652			
Total	167	29,7	100	2,830	0,104	2,626	3,034

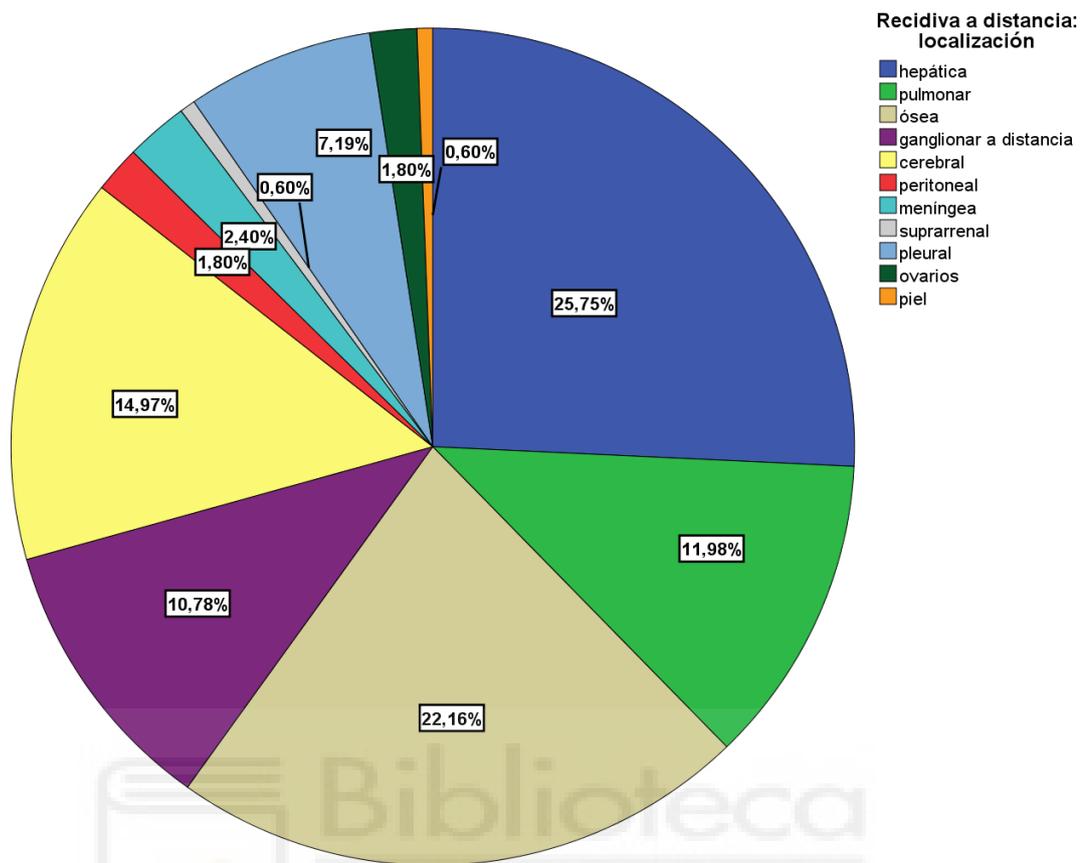


Fig. 32. Tipos de recidiva a distancia. Lugar de primera localización metastásica.

4.2.5.3. Situación de la paciente en el último control.

La mayoría, un 65%, siguen vivas a fecha del último control realizado el 1 de julio de 2022. Un 26,3% de las pacientes ya habían fallecido a causa del CM. Un 6% de pacientes seguían vivas, pero con enfermedad metastásica activa en tratamiento. (Tabla 59 y fig. 33)

Tabla 59. Situación en el último control.

	n	%
Libre de enfermedad	366	65
Con enfermedad activa en tto	34	6
Exitus por enfermedad	148	26,3
Exitus por otras causas	15	2,7
Total	563	100

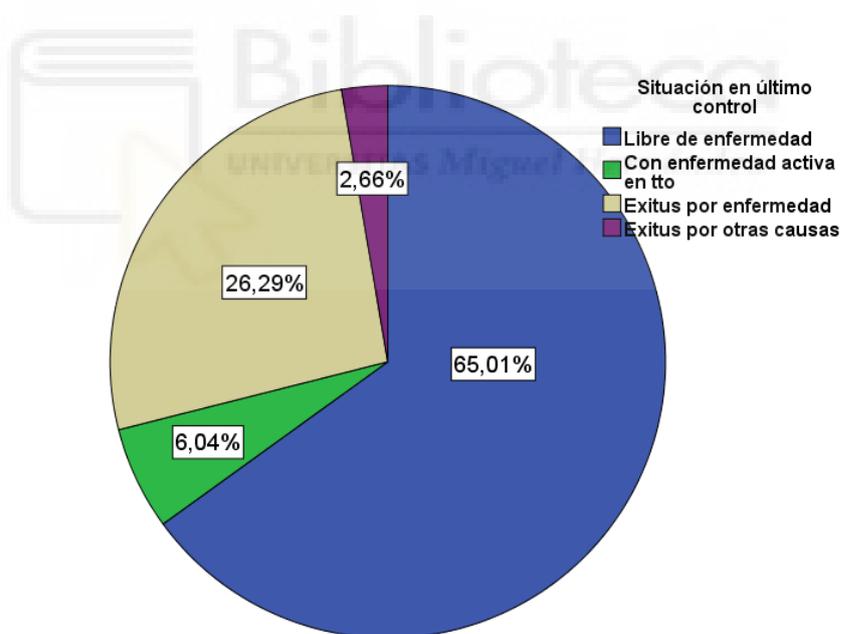


Fig. 33. Situación en el último control.

4.2.6. Análisis de supervivencia para el global de las pacientes.

4.2.6.1. Supervivencia libre de evento.

La SLE incluyó los siguientes eventos: recidiva tumoral infiltrante en mama ipsilateral, recidiva regional ganglionar, recidiva a distancia, muerte atribuible a cualquier causa (incluido CM, cáncer no mama o causa desconocida), CM infiltrante contralateral y segundo cáncer primario infiltrante no mama.

La media de SLE fue de 14,6 años (IC 95%: 13,5–15,7).

La mediana de SLE fue de 17,09 años (IC 95% 15,1–19,1)

La SLE fue del 71% y del 57% a los 5 y 10 años respectivamente (Fig. 34)

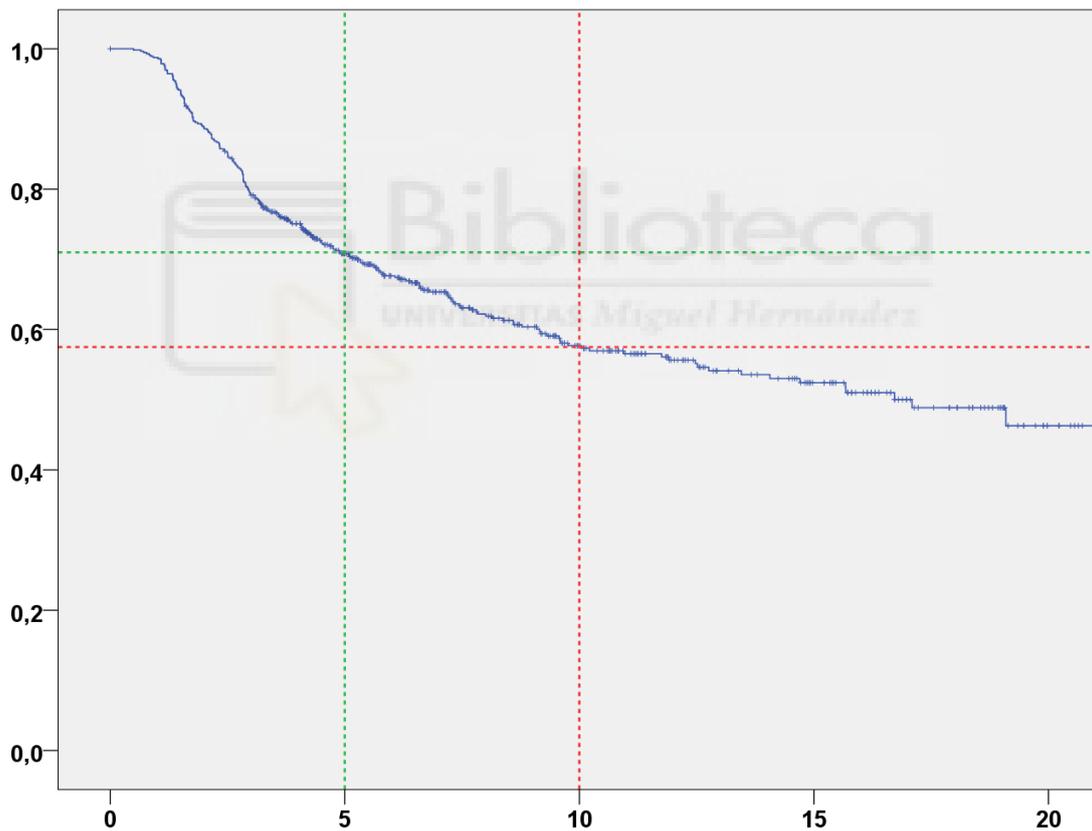


Fig. 34. Curva de supervivencia libre de evento.

4.2.6.2. Supervivencia libre de enfermedad a distancia.

La SLED incluyó los siguientes eventos: recidiva a distancia y la muerte atribuible a cualquier causa (incluido el CM, el cáncer no mama o causa desconocida).

La media de SLED fue de 17,80 años (IC al 95%: 16,86 – 18,73).

La mediana de SLED no fue alcanzada.

La SLED fue del 76% y del 67% a los 5 y 10 años respectivamente (Fig. 35).

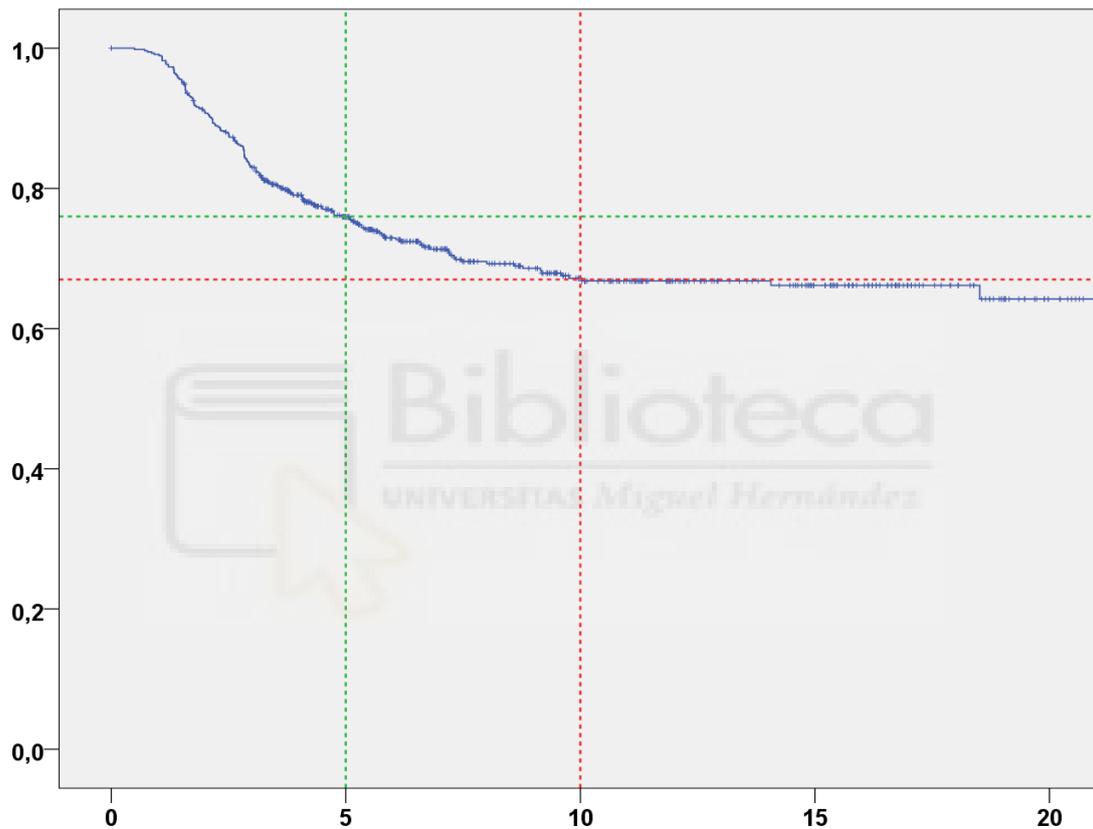


Fig. 35. Curva de supervivencia libre de enfermedad a distancia.

4.3. RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO N°3: ANALIZAR LA RELACIÓN ENTRE RESPUESTA PATOLÓGICA Y SUPERVIVENCIA.

Para el objetivo específico n°3, se analizó cuál fue la relación entre el tipo de respuesta patológica y la supervivencia. Tuvimos para ello en cuenta la obtención o no de la respuesta patológica completa (RCp) y los grados de respuesta según el método MP y el RCB.

4.3.1. Impacto de la respuesta completa patológica en la supervivencia.

4.3.1.1. Impacto de la respuesta completa patológica en la supervivencia libre de evento.

De las 126 pacientes con RCp, 22 tuvieron algún evento para SLE (17%).

De las 437 pacientes sin RCp, 203 tuvieron algún evento para SLE (46%).

Las pacientes con RCp tuvieron una media de 15,66 años para SLE y una mediana no alcanzada.

Las pacientes sin RCp tuvieron una media 13,34 años para SLE y una mediana de 10,95 años.

Las diferencias en supervivencia fueron estadísticamente significativas, $\chi^2=8,477$, $p < 0.001$.

(Tablas 60 y 61 y fig. 36).

Tabla 60. Número de eventos, medias y medianas para supervivencia libre de evento en función de la respuesta completa patológica.

RCp	N total	Número de eventos	censurado		Media				Mediana			
			n	%	Estim.	Error est.	IC 95 %		Estim.	Error est.	IC 95 %	
							Límite inf.	Límite sup.			Límite inf.	Límite sup.
Sí	126	22	104	82,5%	15,664	,644	14,401	16,927
No	437	203	234	53,5%	13,344	,604	12,160	14,528	10,948	2,050	6,931	14,965
Global	563	225	338	60,0%	14,603	,574	13,479	15,728	17,090	1,017	15,098	19,083

RCp: respuesta patológica completa. Estim.: estimación. Error est.: error estándar

Tabla 61. Supervivencia libre de evento en función de la respuesta completa patológica.

	χ^2	gl	p
Log Rank (Mantel-Cox)	28,477	1	<0,001

gl: grados de libertad

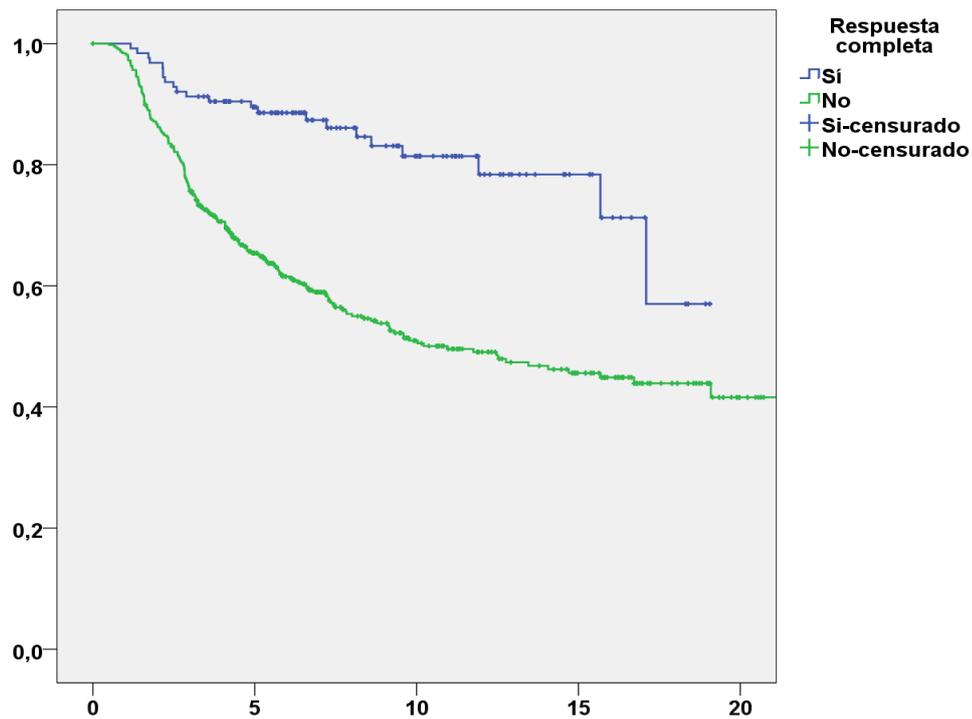


Fig. 36. Supervivencia libre de evento en función de la respuesta completa patológica.

4.3.1.2. Impacto de la respuesta completa patológica en la supervivencia libre de enfermedad a distancia.

De las 126 pacientes con RCp, 12 tuvieron algún evento para SLED (9.5%).

De las 437 pacientes sin RCp, 203 tuvieron algún evento para SLED (46,5%).

Las pacientes con RCp tuvieron una media de 17,42 años para SLED y una mediana no alcanzada.

Las pacientes sin RCp tuvieron una media de 16,38 años para SLED y una mediana no alcanzada.

Las diferencias en supervivencia fueron estadísticamente significativas, $\chi^2=28,419$; $p < 0.001$.

(Tablas 62 y 63 y fig. 37).

Tabla 62. Número de eventos, medias y medianas para supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de la respuesta completa patológica. Resumen de procesamiento de casos.

RCp	N total	Número de eventos	censurado		Media				Mediana			
			n	%	Estim.	Error est.	IC 95 %		Estim.	Error est.	IC 95 %	
							Límite inf.	Límite sup.			Límite inf.	Límite sup.
Sí	126	12	114	90,5%	17,415	,451	16,531	18,300
No	437	154	283	64,8%	16,386	,559	15,290	17,482
Global	563	166	397	70,5%	17,796	,478	16,860	18,732

RCp: respuesta patológica completa. Estim.: estimación. Error est.: error estándar

Tabla 63. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de la respuesta completa patológica.

	χ^2	gl	p
Log Rank (Mantel-Cox)	28,419	1	<0,001

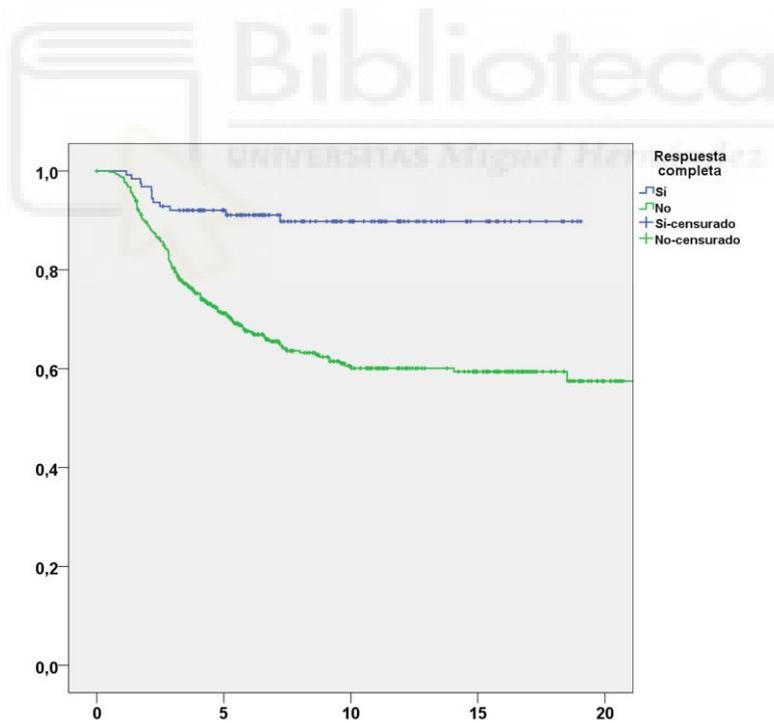


Fig. 37. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de la respuesta completa patológica.

4.3.2. Impacto de los grados de respuesta en la supervivencia.

4.3.2.1. Impacto de los grados de respuesta según el método Miller-Payne en la supervivencia libre de evento.

A continuación, se detalla el número de eventos, medias y medianas para SLE en función de los grados de respuesta según MP. Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en SLE en función de los grados MP ($\chi^2=40,865$; $p<0.001$) (Tablas 64-66 y fig. 38).

Tabla 64. Número de eventos, medias y medianas para el tiempo de supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Miller-Payne.

MILLER-PAYNE	n	Número de eventos	censurado		Media				Mediana			
			n	%	Estim.	Error est.	IC 95 %		Estim.	Error est.	IC 95 %	
							Límite inf.	Límite sup.			Límite inf.	Límite sup.
1	12	9	3	25,0%	5,188	1,467	2,312	8,064	2,959	,881	1,233	4,685
2	35	19	16	45,7%	9,326	1,212	6,951	11,701	7,200	3,064	1,195	13,205
3	153	53	100	65,4%	11,496	,587	10,346	12,647
4	75	27	48	64,0%	11,173	,852	9,503	12,843
5	126	21	105	83,3%	14,008	,517	12,994	15,021
Global	401	129	272	67,8%	12,046	,364	11,333	12,760

Estim.: estimación. Error est.: error estándar

Tabla 65. Supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Miller-Payne.

	χ^2	gl	p
Log Rank (Mantel-Cox)	40,865	4	<0,001

gl: grados de libertad.

Tabla 66. HR para supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Miller-Payne.

	HR	95% CI para Hazard Ratio		p	χ^2	p
		Inferior	Superior			
MILLER-PAYNE					35,84	<0,001
G5	Ref.					
G4	2,707	1,52	4,79	0,001		
G3	2,417	1,46	4,01	0,001		
G2	4,021	2,16	7,48	<0,001		
G1	6,947	3,18	15,18	<0,001		

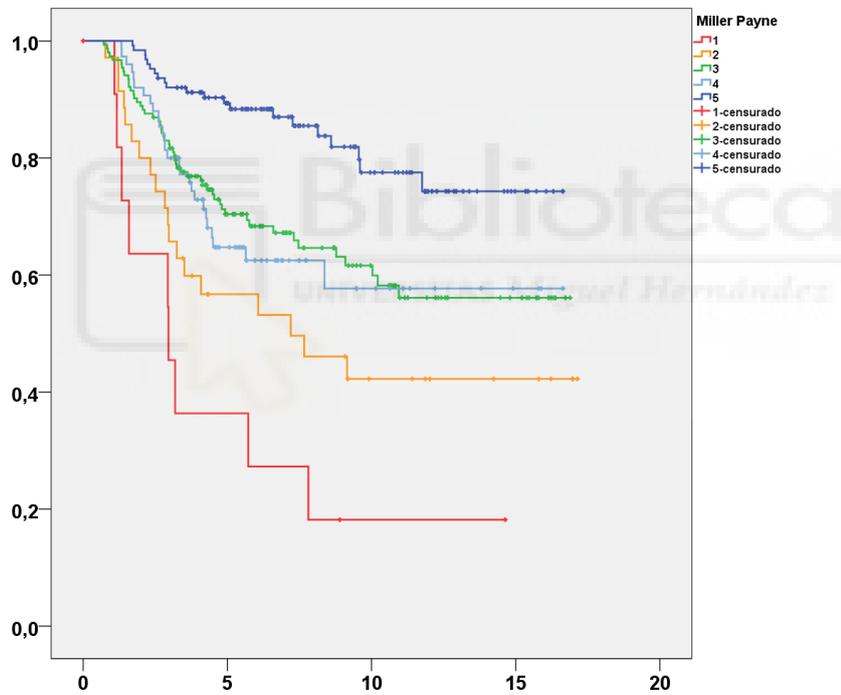


Fig. 38. Supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta patológica Miller-Payne.

4.3.2.2. Impacto de los grados de respuesta según el método Miller-Payne en la supervivencia libre de enfermedad a distancia.

A continuación, se detalla el número de eventos para SLED en función de los grados de respuesta según MP. Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en SLED según los grados de respuesta MP ($\chi^2=42,416$; $p<0.001$). (Tablas 67-69 y fig. 39).

Tabla 67. Número de eventos, medias y medianas para supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de los grados de respuesta Miller-Payne.

MILLER-PAYNE	n	Número de eventos	censurado		Media				Mediana			
					Estim.	Error est.	IC 95 %		Estim.	Error est.	IC 95 %	
			n	%			Límite inf.	Límite sup.			Límite inf.	Límite sup.
1	12	7	5	41,7%	7,135	2,044	3,129	11,141	2,959	,881	1,233	4,685
2	35	17	18	51,4%	10,040	1,229	7,631	12,450	9,153	.	.	.
3	153	43	110	71,9%	12,452	,568	11,339	13,565
4	75	20	55	73,3%	12,817	,730	11,385	14,249
5	126	11	115	91,3%	15,414	,378	14,674	16,155
Global	401	98	303	75,6%	13,325	,334	12,670	13,981

Estim.: estimación. Error est.: error estándar

Tabla 68. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de MP

	χ^2	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	42,416	4	<0,001

Tabla 69. HR para supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de MP.

	HR	95% CI para HR		p	χ^2	p
		Inferior	Superior			
MILLER-PAYNE					37,833	<0,001
G5	Ref.					
G4	3,537	1,693	7,387	0,001		
G3	3,703	1,909	7,183	<0,001		
G2	6,799	3,184	14,519	<0,001		
G1	10,038	3,888	25,914	<0,001		

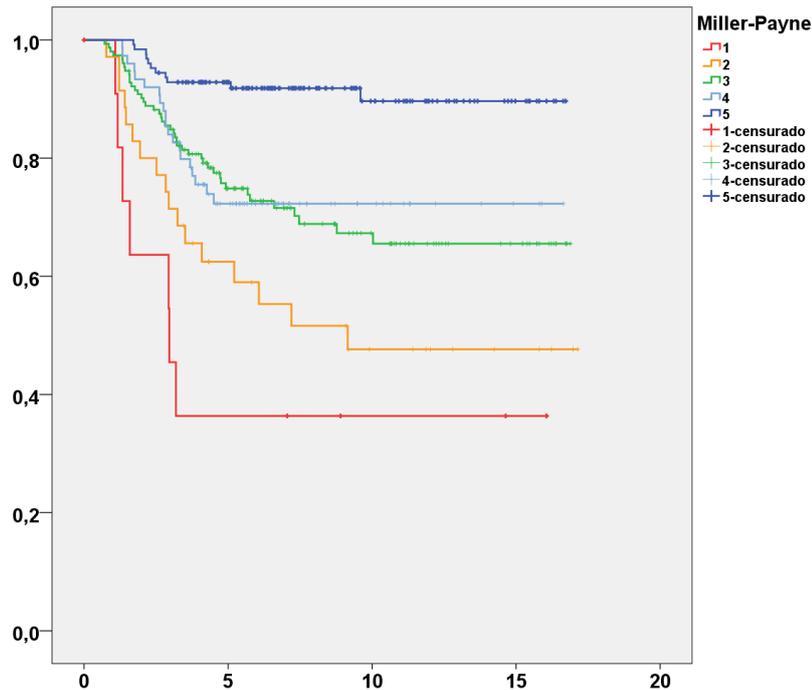


Fig. 39. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de los grados de respuesta patológica Miller-Payne.

4.3.2.3. Impacto de los grados de respuesta según el método Residual Cancer Burden en la supervivencia libre de evento.

A continuación, se detalla el número de eventos, medias y medianas para SLE en función de los grados de respuesta RCB. Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en SLE en función de los grados de respuesta RCB ($\chi^2=58,49$; $p<0.001$) (Tablas 70-72 y fig. 40).

Tabla 70. Supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Residual Cancer Burden.

RCB	n	Número de eventos	censurado		Media				Mediana			
			n	%	Estim.	Error est.	IC 95 %		Estim.	Error est.	IC 95 %	
							Límite inf.	Límite sup.			Límite inf.	Límite sup.
0	110	14	96	87,3%	13,692	,431	12,847	14,537
I	46	11	35	76,1%	8,831	,571	7,711	9,951
II	117	34	83	70,9%	10,402	,554	9,316	11,488
III	61	36	25	41,0%	6,152	,640	4,897	7,406	3,510	1,197	1,163	5,857
Global	334	95	239	71,6%	11,384	,349	10,699	12,068

RCB: Residual Cancer Burden. Estim.: estimación. Error est.: error estándar

Tabla 71. Supervivencia libre de evento en función de los grados de respuesta Residual Cancer Burden.

	χ^2	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	58,498	3	<0,001

gl: grados de libertad.

Tabla 72. HR para supervivencia libre de evento según los grados de respuesta Residual Cancer Burden.

	HR	95% CI para HR		p	χ^2	p
		Inferior	Superior			
RCB					55,53	<0,001
0	Ref					
I	2,275	1,03	5,02	0,042		
II	2,776	1,49	5,18	0,001		
III	7,378	3,97	13,71	<0,001		

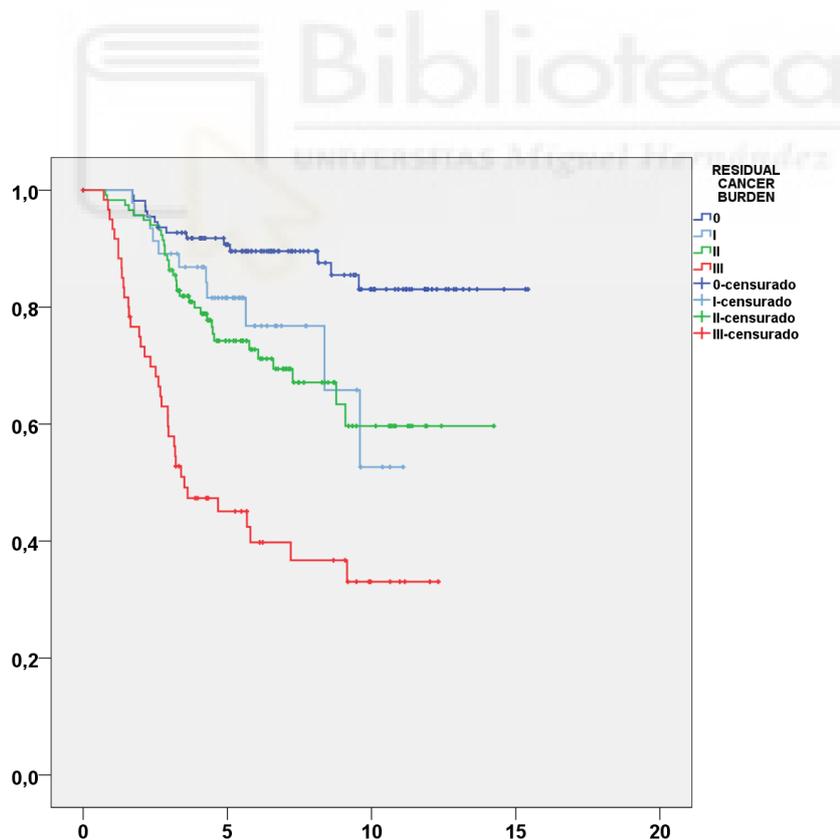


Fig. 40. Supervivencia libre de evento según grados de respuesta mediante Residual Cancer Burden.

4.3.2.4. Impacto de los grados de respuesta según el método Residual Cancer Burden en la supervivencia libre de enfermedad a distancia.

A continuación, se expone el número de eventos, medias y medianas para SLED en función de los grados de respuesta RCB. Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en SLED en función de los grados de respuesta RCB ($\chi^2=71,67$; $p<0.001$) (Tablas 73-75 y fig. 41).

Tabla 73. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de los grados de respuesta Residual Cancer Burden.

RCB	n	Número de eventos	censurado		Media				Mediana			
			n	%	Estim.	Error est.	IC 95 %		Estim.	Error est.	IC 95 %	
							Límite inf.	Límite sup.			Límite inf.	Límite sup.
0	110	8	102	92,7%	14,512	,328	13,868	15,156
I	46	7	39	84,8%	9,768	,455	8,875	10,661
II	117	26	91	77,8%	11,337	,506	10,345	12,330
III	61	34	27	44,3%	6,501	,649	5,229	7,774	4,679	1,344	2,045	7,314
Global	334	75	259	77,5%	12,327	,321	11,698	12,957

RCB: Residual Cancer Burden. Estim.: estimación. Error est.: error estándar

Tabla 74. Supervivencia libre de enfermedad a distancia en función de los grados de respuesta RCB.

	χ^2	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	71,675	3	<0,001

gl: grados de libertad.

Tabla 75. HR para supervivencia libre de enfermedad a distancia según los grados de respuesta RCB.

RCB	HR	95% CI para HR		p	χ^2	p
		Inferior	Superior			
0	Ref				54,678	<0,001
I	2,359	0,854	6,516	0,098		
II	3,522	1,592	7,792	0,002		
III	11,546	5,336	24,984	< 0,001		

RCB: Residual Cancer Burden

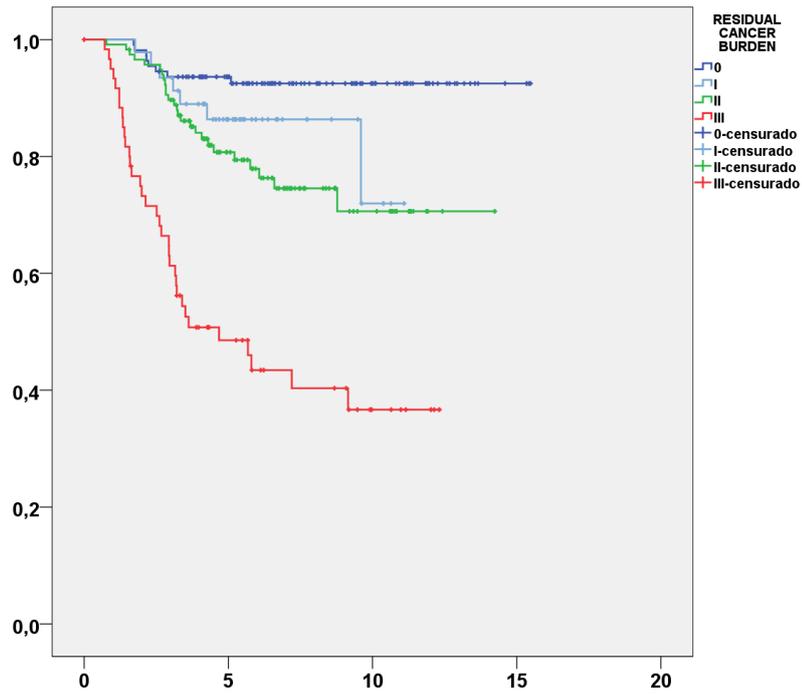


Fig. 41. Supervivencia libre de enfermedad a distancia según los grados de respuesta Residual Cancer Burden.



4.4. RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPÉCÍFICO Nº4: ANALIZAR FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA.

4.4.1. Factores predictivos de respuesta completa patológica.

Mediante regresión logística, se analizó la relación entre las variables categóricas características basales, clínico-anatomopatológicas y de tratamiento con la probabilidad de obtener una RCp. Entre las variables basales clínicas y anatomopatológicas obtuvimos los siguientes resultados significativos para RCp en el análisis univariante: (Tabla 76)

Se relacionaron con mayores tasas de RCp:

- Edad menor de 50 años.
- Histología ductal NOS (vs otras histologías)
- Grado III (vs Grado I-II).
- Mayor índice de proliferación celular Ki67.
- Mayor expresión de p53.
- La sobreexpresión o amplificación de HER2.
- Mayor expresión de CK5/6.

Se relacionaron con menores tasas de RCp:

- Mayor tamaño tumoral (cT3 vs cT2 vs cT1).
- Alto volumen de afectación ganglionar axilar (cN2 y cN3).
- La positividad para RE y RP.
- El subtipo RE+HER2- obtuvo significativamente menos RCp que el resto de los subtipos. (Fig. 42).

Entre las variables relacionadas con el tratamiento, se relacionaron de forma significativa con una mayor RCp en el análisis univariante las siguientes variables:

- El número de ciclos de QT ≥ 6 .
- Tipo de esquemas de QT con antraciclinas seguido de taxanos con platinos.
- En la enfermedad HER2+, la adición de tratamiento anti-HER2 a la QT aumenta la tasa de RCp.

Tabla 76. Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis univariante.

	n	RCp		OR	95% CI para OR		p	χ^2
		No	Sí		Inf	Sup		
CARACTERÍSTICAS BASALES								
Edad							0,031	6,962
>65	71	63 (89%)	8 (11%)	Ref.				
50-65	174	135 (78%)	39 (22%)	2,27	1,01	5,15	0,049	
<50	318	239 (75%)	79 (25%)	2,60	1,19	5,67	0,016	
Estatus menopáusico							0,115	2,479
Pre o peri-menopausia	337	254 (75%)	83 (25%)	Ref.				
Posmenopausia	226	183(81%)	43 (19%)	0,719	0,475	1,088	0,119	
IMC							0,811	0,958
Obesidad	128	103 (81%)	25 (19%)	Ref.				
Sobrepeso	152	116 (76%)	36 (24%)	1,28	0,72	2,27	0,402	
Normal	248	194 (78%)	54 (22%)	1,15	0,67	1,95	0,613	
Bajo peso	7	6 (86%)	1 (14%)	0,69	0,08	5,96	0,733	
Estudio genético								1,943
Mutación patogénica	31	18 (58%)	13 (42%)	Ref.				
No informativo / VED	95	68 (72%)	27 (28%)	0,550	0,237	1,275	0,163	
Histología							0,023	5,197
NOS Ductal	491	374 (76%)	117 (24%)	Ref.				
Otros	72	63 (87%)	9 (13%)	0,46	0,22	0,95	0,035	
Tamaño							0,014	5,995
cT1-2	341	253 (74%)	88 (26%)	Ref.				
cT3-4	222	184 (83%)	38 (17%)	0,59	0,39	0,91	0,016	
Tamaño							0,026	9,253
cT1	36	23 (64%)	13 (36%)	Ref.				
cT2	296	227 (77%)	69 (23%)	0,538	0,259	1,118	0,097	
cT3	134	115 (86%)	19 (14%)	0,292	0,127	0,674	0,004	
cT4	88	69 (78%)	19 (22%)	0,487	0,208	1,138	0,097	

	n	RCp		OR	95% CI para OR		p	χ^2
		No	Sí		Inf	Sup		
CARACTERÍSTICAS BASALES								
Ganglios							0,110	4,412
cN0	155	113 (73%)	42 (27%)	Ref.				
cN1	277	215 (78%)	62 (22%)	0,77	0,49	1,22	0,272	
cN2-3	131	109 (83%)	22 (17%)	0,54	0,30	0,97	0,039	
Estadio							0,088	2,902
I-II	322	242 (75%)	80 (25%)	Ref.				
III	239	194 (81%)	45 (19%)	0,70	0,46	1,06	0,091	
Estadio AJCC							0,058	10,669
I	7	5 (71)	2 (29%)	Ref.				
IIA	135	92 (68%)	43 (32%)	1,168	0,218	6,265		
IIB	180	145 (81%)	35 (19%)	0,603	0,112	3,241		
IIIA	136	113 (83%)	23 (17%)	0,509	0,093	2,785		
IIIB	83	64 (77%)	19 (23%)	0,742	0,133	4,136		
IIIC	20	17 (85%)	3 (15%)	0,441	0,057	3,421		
Grado							<0,001	39,553
I-II	322	242 (75%)	80 (25%)	Ref.				
III	239	194 (81%)	45 (19%)	5,27	2,88	9,66	<0,001	
Ki67 %							<0,001	26,781
<15	62	59 (95%)	3 (5%)	Ref.				
15-29	203	163 (80%)	40 (20%)	4,83	1,44	16,19	0,011	
≥30	245	167 (68%)	78 (32%)	9,19	2,79	30,22	<0,001	
p53 %								
<10	284	236 (83%)	48 (17%)	Ref.				
≥10	218	149 (68%)	69 (32%)	2,277	1,494	3,471	<0,001	
R. Estrógeno							<0,001	41,146
RE+	353	305 (86%)	48 (14%)	Ref.				
RE-	206	129 (63%)	77 (37%)	3,79	2,50	5,74	<0,001	
R. Progester.							<0,001	34,690
RP +	264	233 (88%)	31 (12%)	Ref.				
RP-	292	198 (68%)	94 (32%)	3,57	2,28	5,58	<0,001	

	n	RCp		OR	95% CI para OR		p	χ^2
		No	Sí		Inf	Sup		
CARACTERÍSTICAS BASALES								
HER2							<0,001	17,401
0+, 1+ y 2+ (Fish -)	392	323 (82%)	69 (18%)	Ref.				
2+ (Fish +), 3+	160	105 (66%)	55 (34%)	2,45	1,62	3,72	<0,001	
R. Andrógenos							0,069	3,315
RA+	172	133 (77%)	39 (23%)	Ref.				
RA-	87	58 (67%)	29 (33%)	1,705	0,963	3,018	0,067	
CK5/6							0,004	8,113
CK5/6+	75	45 (60%)	30 (40%)	Ref.				
CK5/6-	293	225 (77%)	68 (23%)	0,453	0,265	0,775	0,004	
Subtipos IHQ							<0,001	54,029
RE+HER2-	272	243 (89%)	29 (11%)	Ref.				
RE+HER2+	81	63 (78%)	18 (22%)	2,39	1,25	4,59	0,008	
RE-HER2+	79	42 (53%)	37 (47%)	7,38	4,11	13,26	<0,001	
RE-HER2-	126	86 (68%)	40 (32%)	3,90	2,27	6,67	<0,001	
CPS							0,062	10,531
I	61	52 (85%)	9 (15%)	Ref.				
IIA	128	107 (84%)	21 (16%)	1,134	0,486	2,648	0,771	
IIB	119	82 (69%)	37 (31%)	2,607	1,163	5,843	0,020	
IIIA	80	60 (75%)	20 (25%)	1,926	0,807	4,597	0,140	
IIIB	113	90 (80%)	23 (20%)	1,477	0,636	3,430	0,140	
IIIC	54	41 (76%)	13 (24%)	1,832	0,713	4,706	0,208	
CARACTERÍSTICAS BASALES (SOLO TRIPLES NEGATIVOS)								
RA en TN							0,593	0,285
RA+ RE-HER2-	16	10 (62%)	6 (38%)	Ref.				
RA- RE-HER2-	42	23 (55%)	19 (45%)	1,377	0,423	4,483	0,595	
CK5/6 en TN							0,340	0,912
CK5/6+ RE-HER2-	58	34 (59%)	24 (41%)	Ref.				
CK5/6- RE-HER2-	32	22 (69%)	10 (31%)	0,644	0,259	1,603	0,344	

	n	RCp		OR	95% CI para OR		p	χ^2
		No	Sí		Inf	Sup		
TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES								
QT generación							0,103	4,541
1ª	30	27 (90%)	3 (10%)	Ref.				
2ª	57	47 (82%)	10 (18%)	1,91	0,48	7,57	0,354	
3ª	474	361 (76%)	113 (24%)	2,82	0,84	9,46	0,094	
Tipo de QT							0,039	10,097
Antraciclinas	36	31 (86%)	5 (14%)	Ref.				
A y T	416	328 (79%)	88 (22%)	1,663	0,628	4,403	0,306	
A secuencial TP	28	15 (54%)	13 (46%)	5,373	1,616	17,868	0,006	
T y P	52	40 (77%)	12 (23%)	1,860	0,593	5,838	0,288	
Otros	31	23 (74%)	8 (26%)	2,157	0,624	7,458	0,225	
Dosis densas							0,760	0,093
No	396	306 (77%)	90 (23%)	Ref.				
Sí	167	131 (78%)	36 (22%)	0,93	0,60	1,45	0,761	
Num. ciclos							0,002	12,630
<6	82	75 (91%)	7 (9%)	Ref.				
≥6	481	362 (75%)	119 (25%)	3,52	1,58	7,85	0,002	
TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES (solo HER2+)								
Tto antiHER2							0,006	7,414
No	33	28 (85%)	5 (15%)	Ref.				
Sí	128	78 (61%)	50 (39%)	3,59	1,30	9,91	0,014	
Tto antiHER2							0,056	5,773
No	33	27 (82%)	6 (18%)	Ref.				
Trastuzumab	86	51 (59%)	35 (41%)	3,088	1,155	8,259	0,025	
Trast-Pert	42	27 (64%)	15 (36%)	2,500	0,843	7,411	0,098	
TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES (solo TN)								
Uso de Platinos							0,594	0,284
No	86	60 (70%)	26 (30%)	Ref.				
Sí	40	26 (65%)	14 (35%)	1,24	0,56	2,75	0,593	

A y T: esquemas que contienen antraciclinas y taxanos. A secuencial TP: esquemas que contienen antraciclinas y secuencialmente platinos y taxanos. T y P: esquemas que contienen taxanos y platinos. Tras-Pert: trastuzumab y pertuzumab.

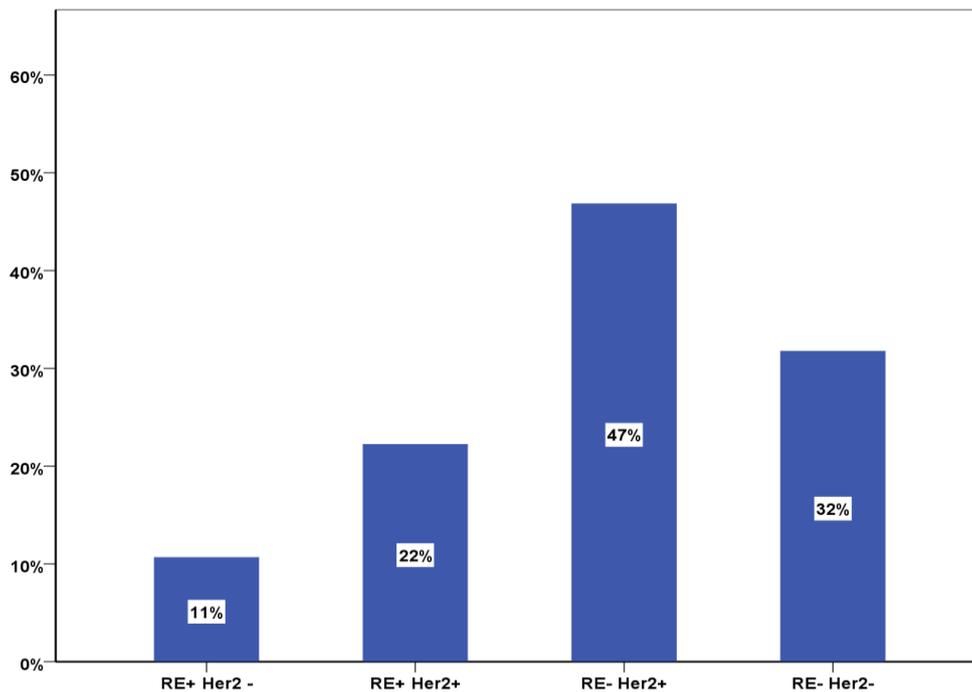


Fig. 42. Tasa de respuesta completa patológica en función de los subtipos inmunohistoquímicos.

4.4.2. Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis multivariante.

Construimos el análisis multivariante en base a las variables que fueron significativas en el análisis univariante. Se eliminó la variable CK5/6 dado que tenía 195 casos perdidos.

Finalmente, el análisis se basó en los siguientes casos (Tabla 77):

Tabla 77. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.

Casos sin ponderar		n	%
Casos seleccionados	Incluido en el análisis	492	87,4
	Casos perdidos	71	12,6
	Total	563	100

Retuvieron la significación estadística en el análisis multivariante las siguientes variables (Tabla 78):

- La edad: tener menos de 50 años se relacionó con una mayor tasa de RCp.
- La afectación ganglionar: la alta carga tumoral ganglionar cN2-N3 se relacionó con menores RCp.
- El grado: tumores con Grado III (vs Grado I-II) obtuvieron más RCp.

- El receptor de progesterona: tumores con RP negativo alcanzaron más RCp.
- La sobreexpresión o amplificación de HER2 aumentó la RCp.
- Recibir un número de ciclos igual o mayor a 6 aumentó la RCp.

Tabla 78. Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis multivariante.

	OR	95% CI para OR		p
		Inferior	Superior	
CARACTERÍSTICAS BASALES				
Edad				0,046
>65	Ref.			
50-65	2,305	0,847	6,270	0,102
<50	3,203	1,220	8,406	0,018
Histología				0,639
NOS Ductal	Ref.			
Otros	0,810	0,336	1,951	0,639
Tamaño				0,429
cT1-2	Ref.			
cT3-4	0,806	0,473	1,374	0,429
Ganglios				0,027
cN0	Ref.			
cN1	0,717	0,412	1,248	0,240
cN2-3	0,352	0,164	0,756	0,007
Grado				<0,001
I-II	Ref.			
III	3,942	1,876	8,285	<0,001
Ki67				0,314
<15%	Ref.			
15-30%	2,350	0,608	9,085	0,216
>30%	2,755	0,728	10,434	0,136
Sobreexpresion p53				0,182
<10%	Ref.			
≥10%	1,404	0,853	2,310	0,182

	OR	95% CI para OR		p
		Inferior	Superior	
CARACTERÍSTICAS BASALES				
R. Estrógeno				0,184
RE+	Ref.			
RE-	1,607	0,798	3,235	0,184
R. Progesterona				0,048
RP+	Ref.			
RP-	2,059	1,005	4,219	0,048
HER2				<0,001
0+, 1+ y 2+ (Fish -)	Ref.			
2+ (Fish +), 3+	2,619	1,539	4,456	<0,001
TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES				
Tipo de Esquema de QT				0,152
Antraciclinas	Ref.			
A y T	1,736	0,316	9,535	0,526
A secuencial con TP	2,656	0,395	17,848	0,315
T y P	0,714	0,112	4,542	0,721
Otros	2,580	0,370	17,973	0,339
Num. ciclos				0,015
<6	Ref.			
≥6	4,125	1,313	12,961	0,015

A y T: esquemas que contienen antraciclinas y taxanos. A secuencial TP: esquemas que contienen antraciclinas y secuencialmente platinos y taxanos. T y P: esquemas que contienen taxanos y platinos. Tras-Pert: trastuzumab y pertuzumab.

4.4.3. Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis multivariante incluyendo la variable tratamiento antiHER2 (solo en tumores HER2+).

Posteriormente, se realizó un análisis multivariante incluyendo la variable tratamiento antiHER2 (solo para tumores HER2+). En este caso se incluyeron en el análisis solo 145 pacientes (25,8% del total de pacientes) (Tabla 79).

Tabla 79. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.

Casos sin ponderar ^a		n	%
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	145	25,8
	Casos perdidos	418	74,2
	Total	563	100

Incluyendo la variable tratamiento antiHER2 en tumores HER2+, retuvieron la significación en el análisis multivariante aumentando la probabilidad de RCp (Tabla 80):

- Añadir tratamiento dirigido antiHER2.
- La negatividad para el RP.
- La expresión de p53 mayor o igual a 10%.

Tabla 80. Análisis multivariante en tumores HER2+. Variables con resultado final significativo.

	OR	95% CI para OR		p
		Inferior	Superior	
TUMORES HER2+				
Tratamiento antiHER2 (solo HER2+)				0,042
No	Ref.			
Sí	4,675	1,054	20,730	0,042
R. Progesterona				
RE+	Ref.			
RP-	4,037	1,080	15,092	0,038
Expresión p53				
<10	Ref.			
≥10	3,038	1,234	7,483	0,016

4.4.4. Factores predictivos de respuesta completa patológica. Análisis de variables cuantitativas continuas. Prueba U de *Mann-Whitney*.

Mediante la prueba U de *Mann-Whitney*, las siguientes variables continuas se asociaron de forma significativa con la RCp: (Tabla 81) (Figs. 43-50)

- La edad (a menor edad, mayor RCp).
- El tamaño tumoral en mm (a menor tamaño, mayor RCp).
- Expresión del RE expresado en % (a menor expresión de RE, mayor RCp).
- Expresión del RP expresado en % (a menor expresión de RP, mayor RCp).
- Expresión del receptor de andrógeno expresado en % (a menor expresión de RA, mayor RCp).
- El índice de proliferación Ki67 expresado en % (a mayor ki67, mayor RCp)
- La expresión de p53 en % (a mayor expresión de p53, mayor RCp)
- La expresión de citoqueratina CK5/6 en % (a mayor expresión de CK5/6, mayor RCp).



Tabla 81. Prueba U de *Mann-Whitney*. Relación de variables cuantitativas continuas con RCp.

	RCp	n	Media	Mediana	Desviación estándar	Min	Max	Rango	Rango promedio	Suma de rangos	U de <i>Mann-Whitney</i>	<i>p</i>
Edad	si	126	47,45	46	10,67	25	78	53	253,25	31909		
	no	437	50,32	48	11,94	21	84	63	290,29	126857		
	Total	563									23908	0,024
IMC	si	116	26,15	25,27	5,03	18	42,7	24,7	259,95	30154		
	no	419	26,59	25,30	5,38	17,3	45,4	28,1	270,23	113225		
	Total	535									23368,5	0,526
Tamaño (mm)	si	121	36,09	30	23,32	0	120	120	224,82	27203		
	no	431	45,51	40	24,49	0	140	140	291,01	125425		
	Total	552									19822	<0,001
RE%	si	120	25,36	0	38,67	0	100	100	182,71	21925		
	no	378	54,93	70	43,49	0	100	100	270,70	102325		
	Total	498									14665,5	<0,001
RP%	si	116	12,26	0	26,86	0	100	100	185,88	21561		
	no	366	32,16	5	39,42	0	100	100	259,13	94841		
	Total	482									14775,5	<0,001
RA%	si	67	31,09	10	35,77	0	100	100	107,85	7226		
	no	191	46,98	50	40,20	0	100	100	137,09	26185		
	Total	258									4948	0,005
ki67%	si	121	39,88	35	19,49	5	90	85	308,36	37311		
	no	386	31,37	26	18,89	2	90	88	236,96	91467		
	Total	507									16776	<0,001
p53 %	si	117	40,27	20	41,22	0	100	100	292,93	34273		
	no	385	23,62	2	35,00	0	100	100	238,91	91980		
	Total	502									17675	<0,001
CK5/6 %	si	81	14,35	0	27,09	0	100	100	169,81	13754		
	no	218	5,03	0	17,58	0	100	100	142,64	31095		
	Total	299									7224,5	0,001

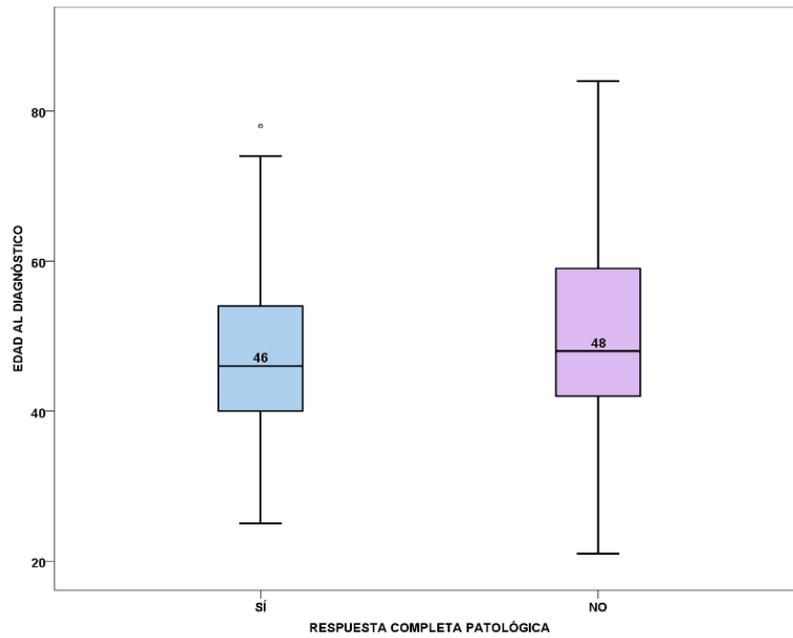


Fig. 43. Edad en función de RCp

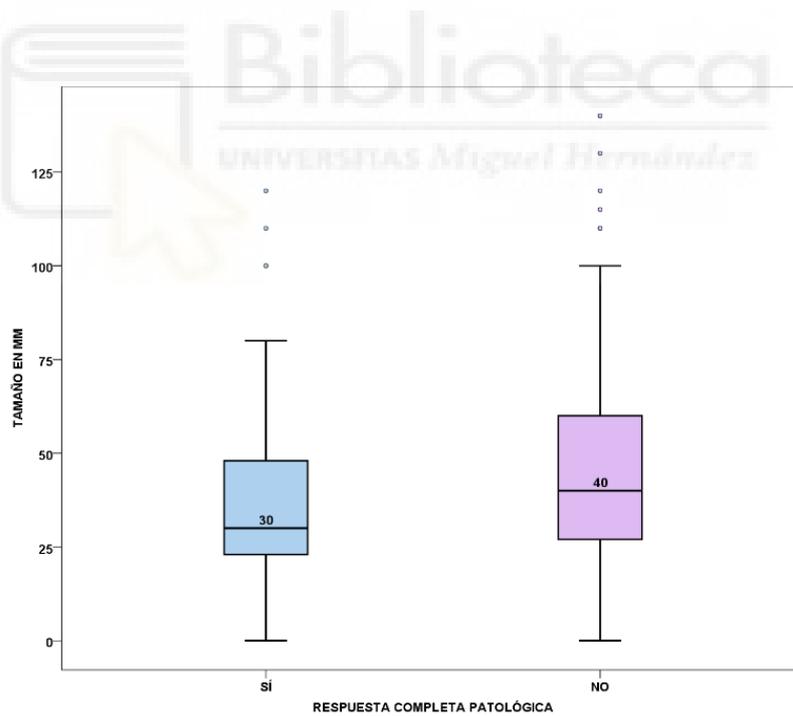


Fig. 44. Tamaño tumoral en función de RCp.

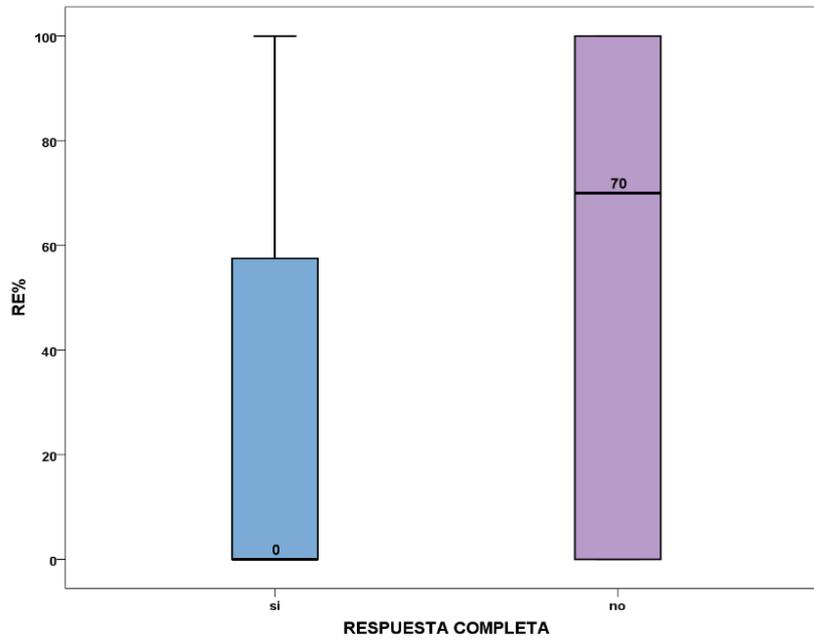


Fig. 45. RE en función de RCp.

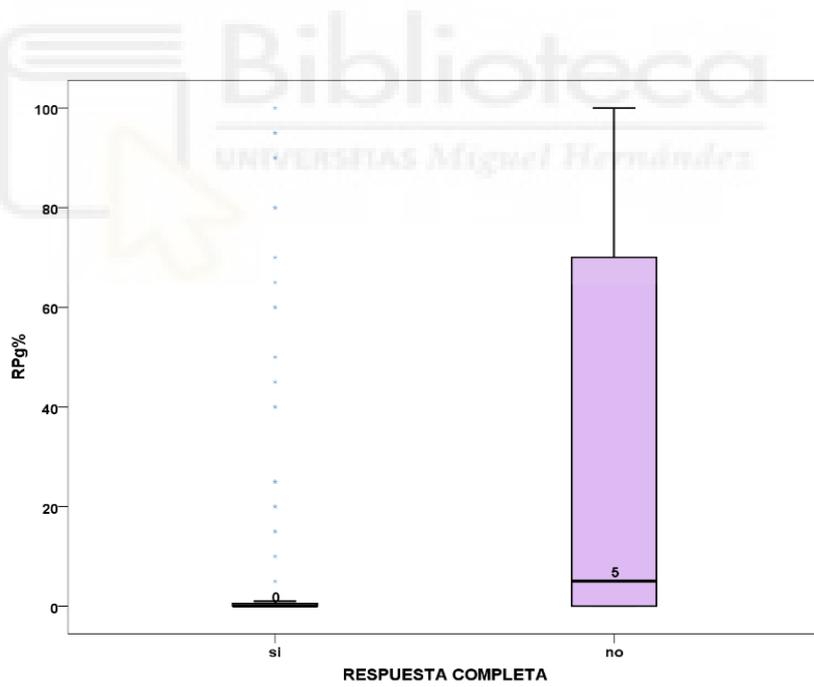


Fig. 46. RP en función de RCp.

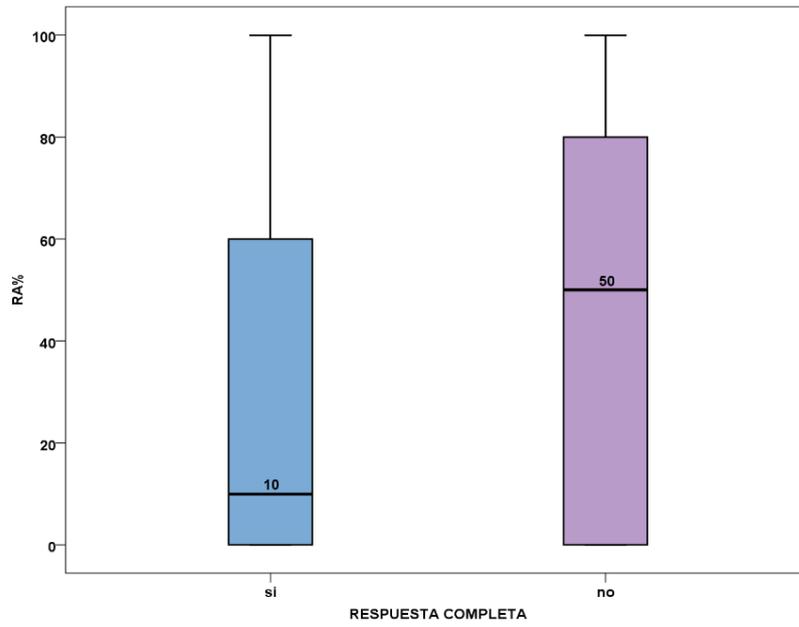


Fig. 47. RA en función de RCp.

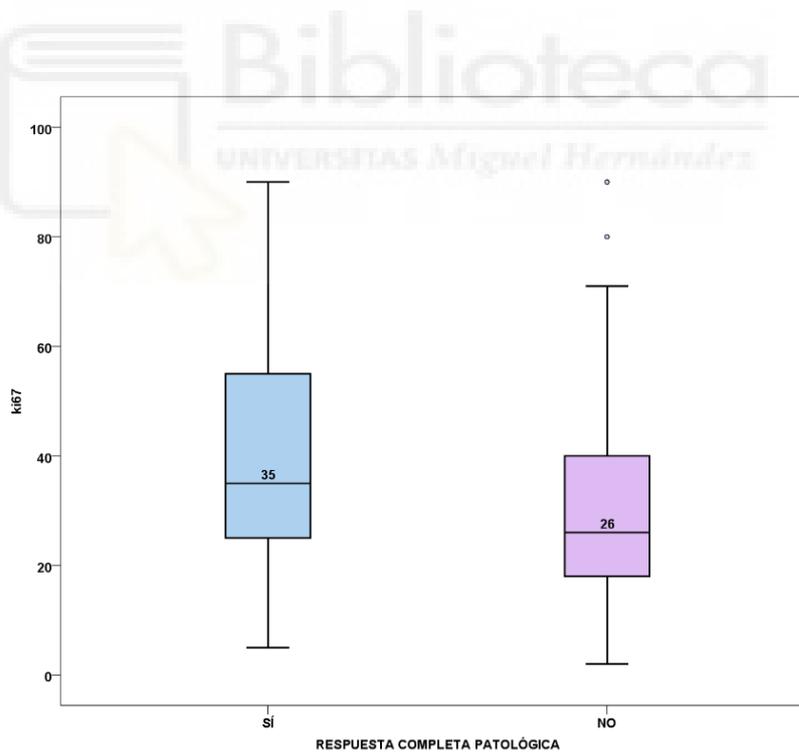


Fig. 48. Ki67 en función de RCp.

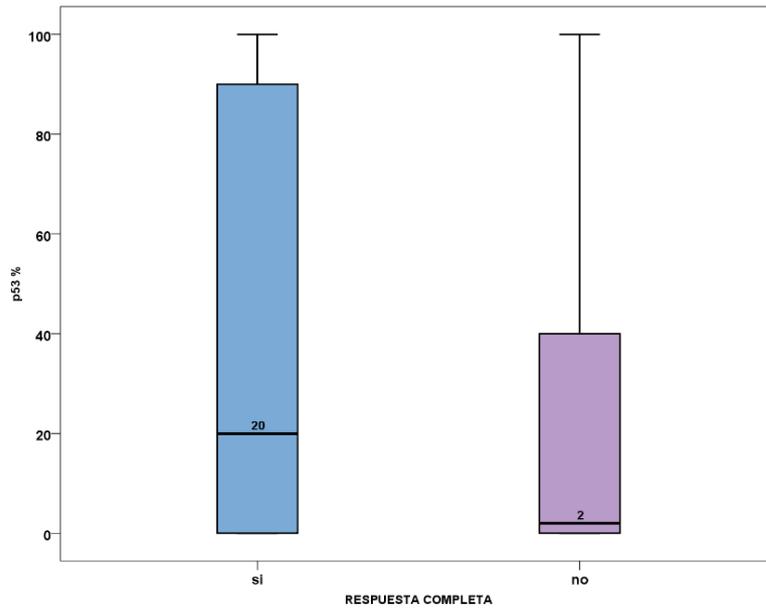


Fig. 49. P53 en función de RCp.

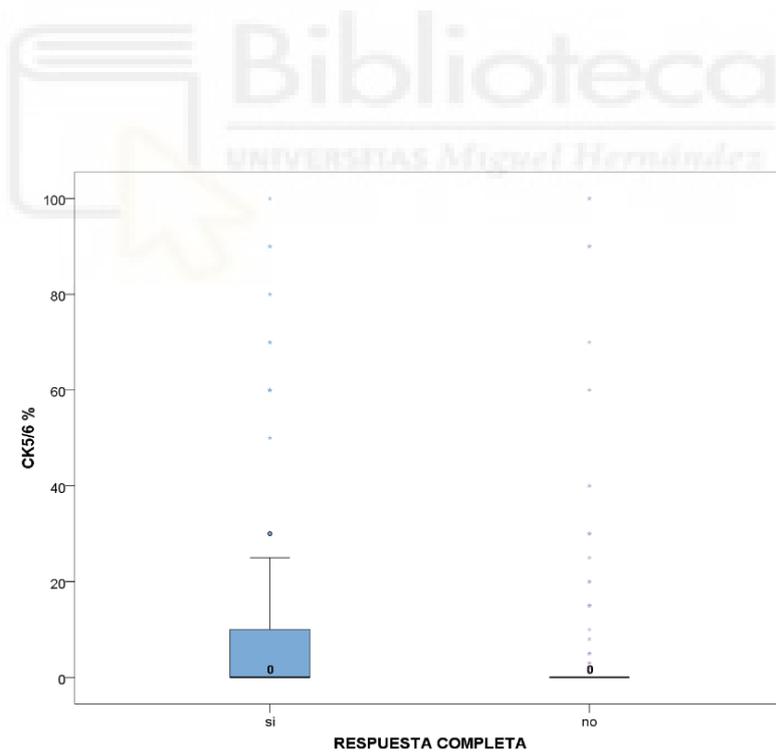


Fig. 50. CK5/6 en función de RCp.

4.5. RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO N°5: ANALIZAR FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.

4.5.1. Análisis univariante. Relación entre variables cualitativas y supervivencia libre de evento.

A continuación, se analiza la relación entre las variables categóricas cualitativas, características basales, clínico-anatomopatológicas y de tratamiento con la SLE.

En el análisis univariante, fueron factores predictivos de SLE las siguientes características basales clínico-patológicas y de tratamiento (Tabla 82):

- El tamaño (cT)
- La afectación ganglionar (cN)
- El Estadio y el Clinical Prognostic Stage.
- La generación de QT (3ª generación).
- Los esquemas de tratamiento con antraciclinas con taxanos, antraciclinas administradas de forma secuencial con platinos y taxanos, y los platinos con taxanos vs antraciclinas solas.
- El número de ciclos de QT.
- Los tratamientos antiHER2 en los tumores HER2+.
- Los tratamientos con Platino en los TN.

Entre las variables “resultado al tratamiento neoadyuvante” que fueron significativos para SLE en el análisis univariante están:

- La cirugía conservadora en mama.
- La cirugía conservadora en axila, con solo BSGC.
- La obtención de RCp, RCp solo en mama, RCp solo en axila.
- Los grados de respuesta RCB y MP.
- El tamaño tumoral en la pieza quirúrgica (ypT).
- La afectación ganglionar axilar en la pieza quirúrgica (ypN).
- Pathologic Prognostic Stage.
- Grado, Ki67, ILV, IPN y extensión extracapsular en la pieza quirúrgica.

Entre las variables de tratamiento tras la cirugía, se relacionaron con SLE la administración de RT.

Tabla 82. Análisis Univariante para supervivencia libre de evento.

		95% CI para HR				
	HR	Inferior	Superior	p	χ^2	p
CARACTERÍSTICAS BASALES						
Edad					4,02	0,134
>65	Ref.					
50-65	0,71	0,49	1,03	0,074		
<50	0,67	0,44	1,01	0,058		
Estatus menopáusico					0,319	0,572
Pre o peri-menop	Ref.					
Posmenopáusica	1,080	0,827	1,410	0,572		
IMC					5,38	0,146
Obesidad	Ref.					
Sobrepeso	0,91	0,64	1,29	0,600		
Normal	0,70	0,51	0,98	0,035		
Bajo peso	0,57	0,14	2,35	0,441		
Estudio genético					0,761	0,784
Mutación patogénica	Ref.					
No informativo / VED	0,900	0,422	1,917	0,784		
Histología					0,28	0,60
NOS Ductal	Ref.					
Otros	0,89	0,59	1,36	0,599		
Multifocalidad					1,092	0,296
No	Ref.					
Sí	0,77	0,48	1,25	0,297		
Multicentricidad					1,68	0,194
No	Ref.					
Sí	1,31	0,873	1,946	0,196		
Bilateralidad					1,299	0,254
No	Ref.					
Sí	1,765	0,66	4,75	0,261		

	HR	95% CI para HR		p	χ^2	p
		Inferior	Superior			
CARACTERÍSTICAS BASALES						
Tamaño					63,01	<0,001
cT1-2	Ref.					
cT3-4	2,82	2,16	3,69	<0,001		
Tamaño					82,15	<0,001
cT1	Ref.					
cT2	1,41	0,65	3,04	0,388		
cT3	2,92	1,34	6,36	0,007		
cT4	5,41	2,48	11,82	<0,001		
Ganglios					54,23	<0,001
cN0	Ref.					
cN1	1,67	1,16	2,43	0,006		
cN2-3	3,62	2,46	5,33	<0,001		
Estadio					66,02	<0,001
I-II	Ref.					
III	2,92	2,23	3,84	<0,001		
Estadio AJCC					100,33	<0,001
I	Ref.					
IIA	0,536	0,126	2,275	0,398		
IIB	1,004	0,245	4,111	0,996		
IIIA	1,900	0,466	7,746	0,371		
IIIB	2,810	0,685	11,522	0,151		
IIIC	5,864	1,339	25,675	0,019		
Grado					0,30	0,58
I-II	Ref.					
III	1,08	0,81	1,44	0,58		
Ki67					2,72	0,26
<15	Ref.					
15-29	1,06	0,66	1,69	0,821		
≥ 30	1,32	0,84	2,03	0,231		

	HR	95% CI para HR		p	χ ²	p
		Inferior	Superior			
CARACTERÍSTICAS BASALES						
Sobreexpresión p53					1,332	0,247
No	Ref.					
Sí	1,182	0,891	1,569	0,247		
R. Estrógeno					0,38	0,54
RE+	Ref.					
RE-	,916	0,69	1,21	0,539		
R. Progesterona					0,09	0,76
RP+	Ref.					
RP-	,960	0,737	1,252	0,764		
HER2					0,73	0,39
0+, 1+ y 2+ (Fish -)	Ref.					
2+ (Fish +), 3+	0,876	0,65	1,19	0,394		
R. Andrógenos					0,495	0,482
RA+	Ref.					
RA-	0,827	0,49	1,41	0,48		
CK5/6					0,271	0,602
CK5/6+	Ref.					
CK5/6-	1,133	0,707	1,816	0,603		
Subtipos IHQ					1,33	0,72
RE+HER2-	Ref.					
RE+HER2+	0,97	0,65	1,45	0,875		
RE-HER2+	0,79	0,52	1,21	0,285		
RE-HER2-	1,03	0,73	1,44	0,868		
CPS					55,8	<0,001
I	Ref.					
IIA	1,39	0,77	2,50	0,270		
IIB	1,20	0,65	2,21	0,560		
IIIA	1,68	0,90	3,12	0,102		
IIIB	2,93	1,67	5,14	<0,001		
IIIC	4,27	2,33	7,85	<0,001		

	HR	95% CI para HR		p	χ^2	p
		Inferior	Superior			
CARACTERÍSTICAS BASALES EN TRIPLE NEGATIVO						
R.And. en TN					0,954	0,329
RA+ RE-HER2-	Ref.					
RA- RE-HER2-	2,145	0,45	10,25	0,339		
CK5/6 en TN					0,614	0,433
CK5/6+ RE-HER2-	Ref.					
CK5/6- RE-HER2-	1,358	0,63	2,92	0,435		
TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES						
QT generación					18,05	<0,001
1ª	Ref.					
2ª	0,69	0,40	1,19	0,182		
3ª	0,43	0,28	0,67	<0,001		
Tipo de Esquema					17,313	0,006
Antraciclinas	Ref.					
A y T	0,634	0,410	0,981	0,041		
A secuencial con TP	0,185	0,055	0,618	0,006		
T y P	0,327	0,155	0,689	0,003		
Otros	0,816	0,419	1,588	0,550		
Dosis densas					0,10	0,75
No	Ref.					
Sí	1,05	0,78	1,41	0,747		
Num. ciclos					15,86	<0,001
<6	Ref.					
≥6	0,53	0,39	0,73	<0,001		
TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES EN HER2+						
Tto antiHER2					4,38	0,04
No	Ref.					
Sí	0,69	0,48	0,98	0,037		
Tto antiHER2					10,740	,005
No	Ref.					
Trast.	,458	,256	,817	,008		

		95% CI para HR				
	HR	Inferior	Superior	p	χ^2	p
Trast. -Pert.	,316	,137	,137	,007		
TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES EN TRIPLE NEGATIVO						
Tto con platinos (solo TN)					12,88	<0,001
No	Ref.					
Sí	0,186	0,07	0,52	<0,001		
TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS						
Cirugía mamaria					30,74	<0,001
Mastectomía	Ref.					
Cir. conservadora	0,414	0,30	0,57	<0,001		
Cirugía axilar					16,08	<0,001
Linfadenectomía	Ref.					
Solo GC	0,308	0,167	0,566	<0,001		
RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN PIEZA QUIRÚRGICA						
RCp (mama y axila)					28,27	<0,001
Sí	Ref.					
No	3,108	2,000	4,828	<0,001		
RCp (mama)					25,71	<0,001
Sí	Ref.					
No	2,495	1,731	3,596	<0,001		
RCp (axila) si cN+					47,49	<0,001
Sí	Ref.					
No	3,381	2,340	4,887	<0,001		
RCB					55,53	<0,001
0	Ref.					
I	2,275	1,03	5,02	0,042		
II	2,776	1,49	5,18	0,001		
III	7,378	3,97	13,71	<0,001		

	HR	95% CI para HR		p	χ ²	p
		Inferior	Superior			
MILLER-PAYNE					35,84	<0,001
G5	Ref.					
G4	2,707	1,52	4,79	0,001		
G3	2,417	1,46	4,01	0,001		
G2	4,021	2,16	7,48	<0,001		
G1	6,947	3,18	15,18	<0,001		
ypT					100,28	<0,001
ypT0	Ref.					
ypTis	1,612	0,807	3,222	0,176		
ypT1	1,853	1,140	3,012	0,013		
ypT2	3,410	2,069	5,618	<0,001		
ypT3	6,593	3,925	11,075	<0,001		
ypT4	7,740	3,804	15,749	<0,001		
ypN					119,68	<0,001
ypN0	Ref.					
ypN1	2,399	1,711	3,364	<0,001		
ypN2	4,642	3,225	6,681	<0,001		
ypN3	6,354	4,142	9,747	<0,001		
Pathologic prognostic stage					205,05	<0,001
0	Ref.					
IA	1,594	0,949	2,679	0,078		
IB	2,080	1,204	3,594	0,009		
IIA	2,561	1,464	4,479	0,001		
IIB	8,356	4,430	15,762	<0,001		
IIIA	6,838	3,940	11,867	<0,001		
IIIB	10,866	6,229	18,954	<0,001		
IIIC	11,482	6,253	21,087	<0,001		

	HR	95% CI para HR		p	χ ²	p
		Inferior	Superior			
Grado en pieza					6,092	0,048
I	Ref.					
II	2,496	1,003	6,211	0,049		
III	2,890	1,174	7,113	0,021		
Ki67 en pieza					13,78	<0,001
Ki67 ≤10	Ref.					
Ki67 >10	1,988	1,373	2,877	<0,001		
ILV en pieza					17,98	<0,001
No	Ref.					
Sí	0,501	0,361	0,694	<0,001		
IPN en pieza					11,04	0,001
No	Ref.					
Sí	2,721	1,471	5,036	0,001		
Ext. extracapsular					11,451	0,001
No	Ref.					
Sí	1,852	1,289	2,660	0,001		
TRATAMIENTOS ADYUVANTES						
Radioterapia						0,001
No	Ref.				14,52	
Local	0,554	0,27	1,15	0,115		
Locorregional	1,562	1,03	2,37	0,037		
Hormonoterapia					1,32	0,251
Solo TMX	Ref.					
IA o TMX-IA	0,824	0,59	1,15	0,252		

IMC: índice de masa corporal. VED: variante de efecto desconocido. IHQ: inmunohistoquímicos. . CPS: Clinical Prognostic Stage. R.And.: receptor de andrógeno. TN: Triple negativo. A y T: esquemas que contienen antraciclina y taxanos. A secuencial TP: esquemas que contienen antraciclina y secuencialmente platinos y taxanos. T y P: esquemas que contienen taxanos y platinos. Tras-Pert: trastuzumab y pertuzumab. RCp: respuesta completa patológica. RCB: residual cancer burden. ILV: invasión linfocelular. IPN: invasión perineural. TMX: tamoxifeno. IA: inhibidor de aromatasa.

4.5.2. Análisis multivariante. Relación entre variables categóricas (clínico-patológicas al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento neoadyuvante) con significación estadística en el análisis univariante y supervivencia libre de evento.

Para el análisis multivariante de las variables clínico-patológicas al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento neoadyuvante, se incluyeron las variables que fueron significativas en el análisis univariante:

- cT (cT1-cT2-cT3-cT4).
- cN (cN0-cN1-cN2/3).
- Generación de QT (Primera, segunda, tercera).
- Tipo de esquema de QT (Antraciclinas, Antraciclinas y Taxanos, Antraciclinas secuencial con Taxanos y Platinos, Otros esquemas).
- Número de ciclos de QT (menor de 6, mayor o igual a 6).

En el análisis multivariante, retuvieron significación para SLE las siguientes variables clínico-patológicas al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento neoadyuvante:

- El tamaño tumoral al diagnóstico cT
- La afectación ganglionar axilar al diagnóstico cN

Las variables relacionadas con el tratamiento perdieron la significación estadística cuando se incluyeron en el análisis multivariante junto al tamaño tumoral y la afectación ganglionar.

(Tablas 83-85)

Tabla 83. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.

		n	%
Casos disponibles para el análisis	Evento para SLE	223	39,6
	Censurado	329	58,4
Total		552	98
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	11	2

Tabla 84. Análisis multivariante para supervivencia libre de evento.

χ^2	Grados de libertad	p
120,577	12	<0,001

Tabla 85. Análisis Multivariante. Variables categóricas (clínico-patológicas al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento) y supervivencia libre de evento.

	HR	95% CI para HR		p
		Inferior	Superior	
Tamaño				<0.001
cT1	Ref.			
cT2	1,545	0,711	3,355	0,272
cT3	2,530	1,156	5,537	0,020
cT4	3,853	1,730	8,577	0,001
Ganglios				<0.001
cN0	Ref.			
cN1	1,568	1,077	2,283	0,019
cN2-3	2,678	1,775	4,042	<0.001
Generación quimioterapia				0,323
Primera	Ref.			
Segunda	0,310	0,062	1,548	0,153
Tercera	0,230	0,034	1,564	0,133
Tipo de esquema de QT				0,126
Antracilinas	Ref.			
A y T	1,338	0,790	2,267	0,279
A secuencial con P y T	0,518	0,147	1,832	0,308
P y T	0,725	0,324	1,622	0,434
Otros	1,423	0,709	2,854	0,321
Nº ciclos de QT				0,813
<6	Ref.			
≥6	0,922	0,472	1,801	0,813

A y T: esquemas que contienen antracilinas y taxanos. A secuencial TP: esquemas que contienen antracilinas y secuencialmente platinos y taxanos. T y P: esquemas que contienen taxanos y platinos. Tras-Pert: trastuzumab y pertuzumab. RCp: respuesta completa patológica. RCB: residual cancer burden. ILV: invasión linfovascular. IPN: invasión perineural. TMX: tamoxifeno. IA: inhibidor de aromatasa.

4.5.3. Análisis multivariante solo para tumores HER2+.

Para el siguiente análisis multivariante de las variables clínico-patológicas al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento neoadyuvante en tumores HER2+, se incluyeron, aparte de los tratamientos antiHER2, las siguientes variables que fueron significativas en el análisis multivariante previo:

- cT (cT1-cT2-cT3-cT4)
- cN (cN0-cN1-cN2/3)

Los tratamientos antiHER2, trastuzumab y la combinación trastuzumab-pertuzumab obtuvieron HR favorables para SLE, rozando la significación estadística ($p=0,053$ y $p=0,052$ respectivamente). (Tablas 86-88)

Tabla 86. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.

		n	%
Casos disponibles para el análisis	Evento para SLE	56	9,9
	Censurado	100	17,8
Total		156	27,7
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	407	72,3

Tabla 87. Análisis multivariante para supervivencia libre de evento en tumores HER2+.

χ^2	Grados de libertad	p
20,485	7	0,005

Tabla 88. Análisis Multivariante. cT, cN y tratamiento Anti-HER2, para supervivencia libre de evento.

	HR	95% CI para HR		p
		Inferior	Superior	
Tamaño				0,388
cT1	Ref.			
cT2	1,327	0,391	4,503	0,650
cT3	1,543	0,432	5,507	0,504
cT4	2,325	0,644	8,389	0,197

	HR	95% CI para HR		p
		Inferior	Superior	
Ganglios				0,197
cN0	Ref.			
cN1	1,630	0,764	3,479	0,206
cN2-3	2,141	0,936	4,900	0,071
Tratamiento anti-HER2				0,076
Ninguno	Ref.			
Trastuzumab	0,535	0,284	1,009	0,053
Trastuzumab-Pertuzumab	0,425	0,179	1,009	0,052

4.5.4. Análisis multivariante solo para tumores triple negativo.

Para el siguiente análisis multivariante de las variables clínico-patológicas al diagnóstico y relacionadas con el tratamiento neoadyuvante en tumores TN, se incluyeron, aparte del tratamiento o no con Platinos, las siguientes variables que fueron significativas en el análisis multivariante previo:

- cT (cT1-cT2-cT3-cT4)
- cN (cN0-cN1-cN2/3)

El tratamiento con Platinos en tumores TN mantuvo la significación estadística, al igual que la alta carga tumoral axilar cN2/3. (Tablas 89-91).

Tabla 89. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.

		n	%
Casos disponibles para el análisis	Evento para SLE	47	8,3
	Censurado	79	14
Total		126	22,4
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	437	77,6

Tabla 90. Análisis multivariante para SLE en tumores triple negativo.

χ^2	Grados de libertad	p
46,329	6	0,001

Tabla 91. Análisis Multivariante. cT, cN y tratamiento con platinos, para SLE en tumores triple negativo.

	HR	95% CI para HR		p
		Inferior	Superior	
Tamaño				0,014
cT1	Ref.			
cT2	1,750	0,225	13,644	0,593
cT3	4,062	0,517	31,880	0,182
cT4	5,180	0,673	39,868	0,114
Ganglios				0,197
cN0	Ref.			
cN1	1,421	0,631	3,202	0,396
cN2-3	3,224	1,369	7,593	0,007
Tratamiento con platinos				0,013
No	Ref.			
Sí	0,266	0,094	0,754	0,0013

4.5.5. Análisis multivariante. Relación entre sistemas de clasificación de grados de respuesta y supervivencia libre de evento. Comparación entre método Miller-Payne y Residual Cancer Burden.

Tanto la clasificación MP como RCB obtuvieron resultados estadísticamente significativos para SLE en el análisis univariante. A continuación, se expone un análisis multivariante entre las 2 clasificaciones:

- MP: G5-G4-G3-G2-G1
- RCB: 0-I-II-III

En el análisis multivariante efectuado para SLE entre los métodos RCB y MP, retuvo la significación el método RCB. En particular RCB-III, con HR 6,569, se relacionó de forma significativa con un pronóstico muy desfavorable. (Tablas 92-94).

Tabla 92. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.

		n	%
Casos disponibles para el análisis	Evento para SLE	93	16,5
	Censurado	229	40,7
Total		322	57,2
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	241	42,8

Tabla 93. Análisis multivariante para supervivencia libre de evento (MP *versus* RCB).

χ^2	Grados de libertad	p
56,744	7	<0,001

Tabla 94. MP *versus* RCB y supervivencia libre de evento.

RCB					40,136	<0,001
0	Ref					
I	2,046	0,927	4,517	0,076		
II	2,526	1,353	4,715	0,004		
III	6,569	3,520	12,261	<0,001		
MILLER-PAYNE					5,043	0,283
G5	Ref.					
G4	1,506	0,448	5,061	0,508		
G3	0,891	0,259	3,060	0,854		
G2	1,265	0,333	4,810	0,730		
G1	1,923	0,407	9,077	0,409		

4.5.6. Análisis multivariante. Comparación entre Residual Cancer Burden, tamaño tumoral en la pieza quirúrgica ypT y afectación ganglionar en la pieza quirúrgica ypN para supervivencia libre de evento.

Tanto ypT como ypN obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para SLE. En el siguiente análisis multivariante se comparó ypT e ypN con la clasificación RCB.

En el análisis multivariante para SLE, comparando RCB, ypT e ypN, solo retuvo la significación el RCB. Tanto RCB-II como RCB-III obtuvieron resultados estadísticamente significativos. (Tablas 95-97).

Tabla 95. Casos incluidos y perdidos del análisis multivariante.

		n	%
Casos disponibles para el análisis	Evento para SLE	93	16,5
	Censurado	229	40,7
Total		322	57,2
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	241	42,8

Tabla 96. Análisis multivariante para SLE (ypT versus ypN versus RCB).

χ^2	Grados de libertad	p
68,184	11	<0,001

Tabla 97. RCB versus ypT versus ypN.

RCB					43,588	<0,001
0	Ref					
I	1,789	0,773	4,141	0,175		
II	2,627	1,406	4,907	0,002		
III	6,811	3,667	12,650	<0,001		
ypT					8,227	0,144
ypT0	Ref.					
ypTis	0,876	0,283	2,715	0,819		
ypT1	0,912	0,257	3,236	0,887		
ypT2	1,366	0,364	5,124	0,644		
ypT3	2,209	0,561	8,691	0,257		
ypT4	2,246	0,452	11,172	0,323		
ypN					0,803	0,849
ypN0	Ref.					
ypN1	1,344	0,694	2,604	0,381		
ypN2	1,400	0,506	3,875	0,517		
ypN3	1,379	0,448	4,243	0,576		

4.5.7. Características clínico-patológicas al diagnóstico. Variables cuantitativas. Correlación de *Spearman* con la supervivencia libre de evento.

Mediante correlación de *Spearman*, se analizó la asociación entre SLE con las diferentes variables cuantitativas clínico-patológicas al diagnóstico. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para las siguientes variables cuantitativas continuas (Tabla 98): Correlación significativa y negativa con SLE: Tamaño tumoral en mm (a menor tamaño mayor SLE) (Fig. 51).

Correlación significativa y positiva con SLE: RA expresado en % (a mayor expresión de RA, mayor SLE) (Fig. 52).

Tabla 98. Relación entre variables continuas clínico-patológicas y supervivencia libre de evento. Correlación de *Spearman*.

	<i>n</i>	<i>Rho de Spearman</i>	<i>p</i>
Edad al diagnóstico	563	-0,053	0,213
Tamaño en mm	552	-0,144	0,001
IMC	535	-0,071	0,099
RE%	498	0,047	0,292
RP%	482	0,081	0,076
Ki67%	507	-0,110	0,086
P53%	502	-0,011	0,799
CK5/6%	299	0,020	0,737
RA%	258	0,164	0,008

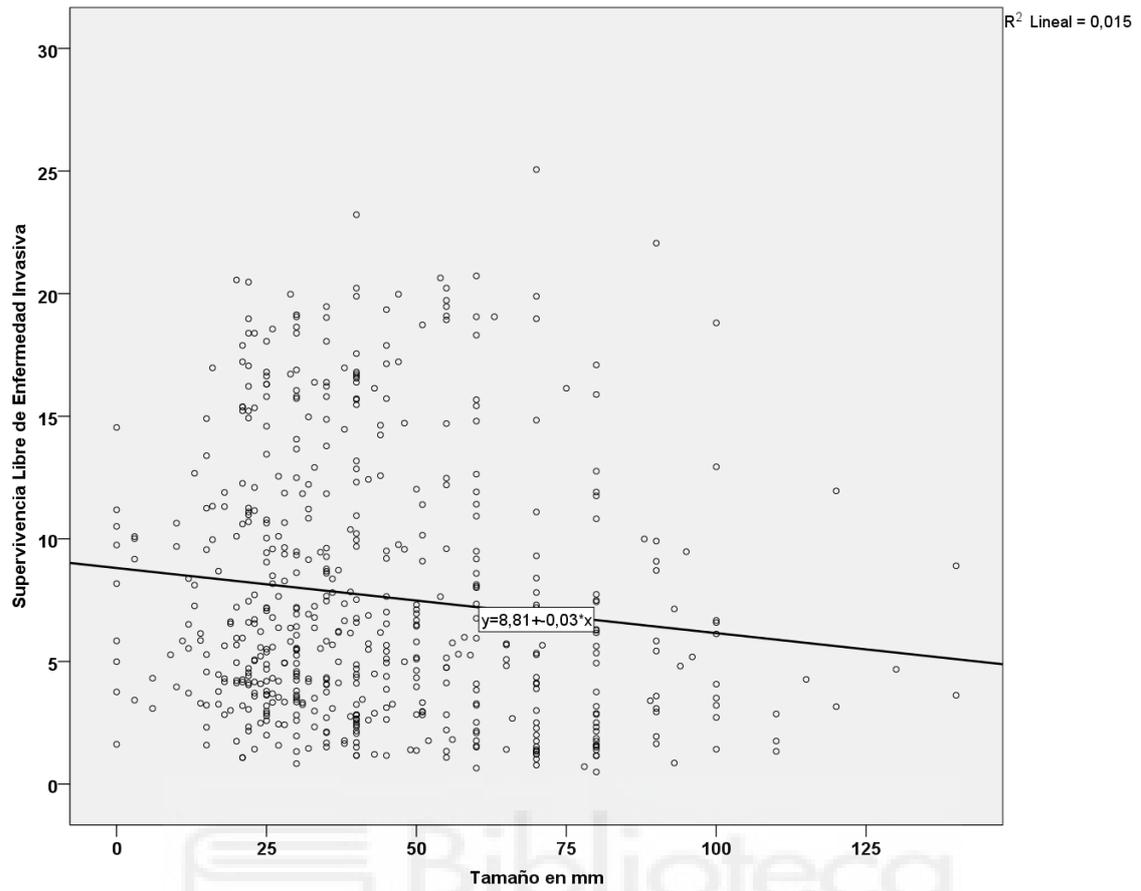


Fig. 51. Relación entre tamaño y SLE. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.

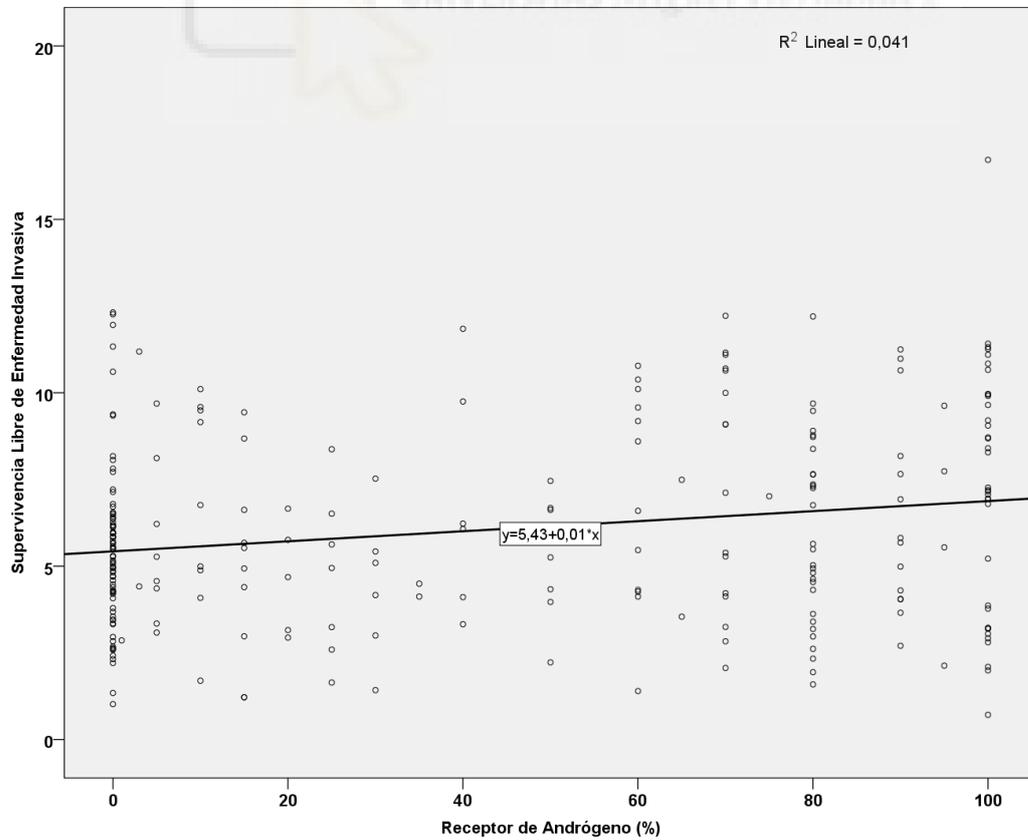


Fig. 52. Relación entre RA y SLE. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.

4.6. RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO Nº6: ANALIZAR LA RESPUESTA PATOLÓGICA SEGÚN LA EVOLUCIÓN TEMPORAL.

4.6.1. Diferencias en tasas de respuesta completa patológica entre diferentes cohortes temporales, según grupos periodo.

A continuación, se exponen los resultados de RCp según Periodos. Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de χ^2 (Valor 17,460, $p = 0.001$). Teniendo como referencia el periodo C1, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas a favor de C2, C3 y C4. Si bien es cierto que la OR para C4 (3,29) es numéricamente inferior que el OR para C3 (3,92), los intervalos de confianza se solapan ampliamente. (Tablas 99-101 y fig. 53)

Tabla 99. RCp según periodos.

			Periodo				Total
			1997-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	
RESPUESTA COMPLETA	RCp	n	11	24	44	47	126
		%	(9,8%)	(19,0%)	(29,9%)	(26,4%)	(22,4%)
	RCP	n	101	102	103	131	437
		%	(90,2%)	(81,0%)	(70,1%)	(73,6%)	(77,6%)
Total		n	112	126	147	178	563
		%	(100,0%)	(100,0%)	(100,0%)	(100,0%)	(100,0%)

Tabla 100. RCP según periodos. Pruebas de χ^2 .

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
χ^2 de Pearson	17,460	3	<0,001
Razón de verosimilitud	19,107	3	<0,001
Asociación lineal por lineal	12,814	1	<0,001
Nº de casos válidos	563		

gl: grados de libertad.

Tabla 101. Odds Ratio para RCp según periodos.

Cohorte Periodo	%	RCp	p
		RCp	
C1	9,8%	Referencia	
C2	19%	2,16 (1,01, 4,64)	0,048
C3	29%	3,92 (1,92, 8,02)	<0,001
C4	26,4%	3,29 (1,63, 6,67)	0,001

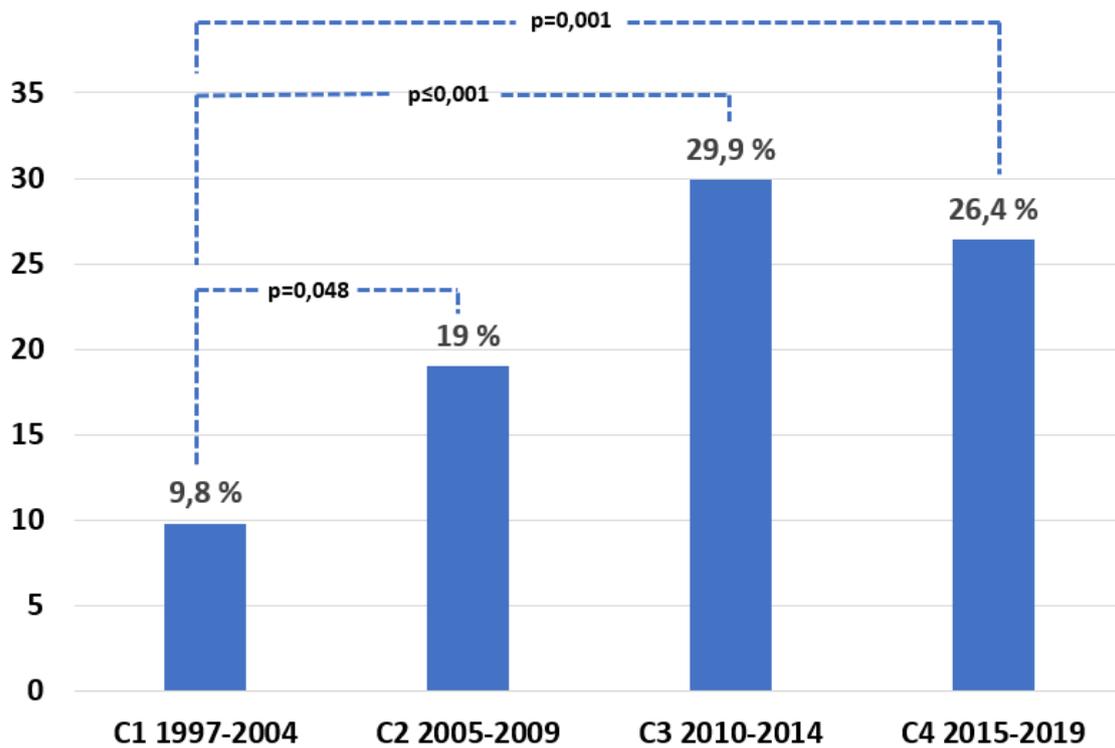


Fig. 53. RCp en función de los diferentes periodos.

4.6.2. Relación entre la respuesta completa patológica y la variable tiempo de evolución del estudio.

Existió una asociación significativa positiva entre la RCp y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la primera paciente. Es decir, conforme avanzábamos en el tiempo de evolución del estudio, teníamos más posibilidades de alcanzar una RCp.

Mediante la prueba U de *Mann-Whitney* se evaluó la relación entre RCp y Tiempo de evolución del estudio. (Tablas 102 y 103 y fig. 54).

Tabla 102. Tiempo de evolución del estudio.

	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Tiempo de evolución del estudio	563	13,65	5,79	0	22,35

Tabla 103. Relación entre tiempo de evolución del estudio y la respuesta completa patológica.

	RCp	n	Media	Mediana	Desviación estándar	Min	Max	Rango	Rango promedio	Suma de rangos	U de Mann-Whitney	p
Tempo de evolución	si	126	15,27	15,55	4,80	1,92	22,09	20,2	324	40824		
	no	437	13,18	13,82	5,97	0	22,35	22,34	269,89	117941		
	Total	563									22238	0,001

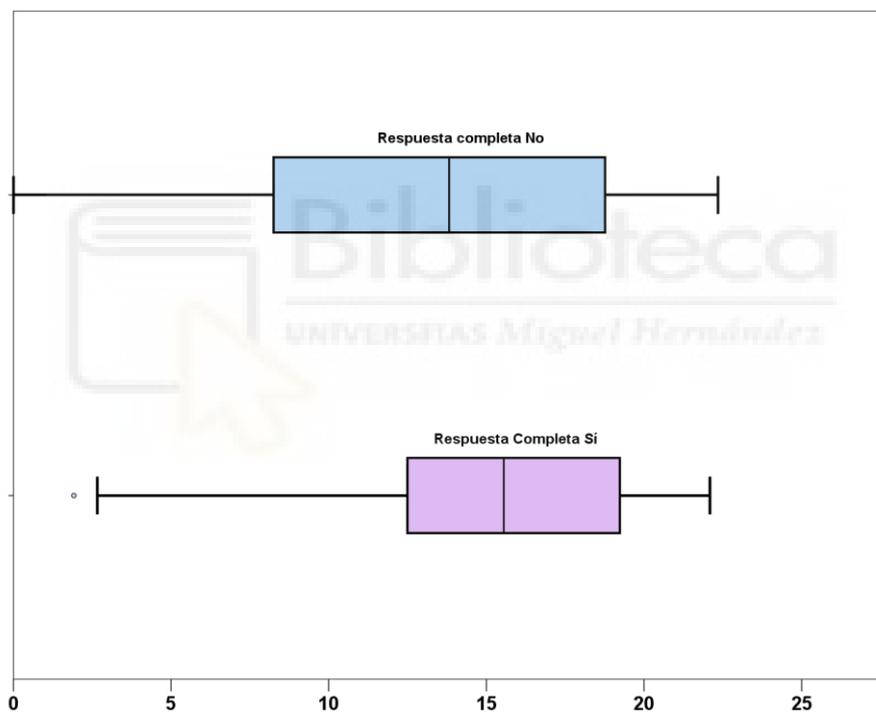


Fig. 54. Respuesta completa patológica en función del tiempo de evolución del estudio.

4.6.3. Relación entre tamaño tumoral en pieza quirúrgica (ypT) y la variable tiempo de evolución del estudio.

Mediante correlación de *Spearman* se evaluó la relación entre tamaño tumoral en pieza quirúrgica (ypT) medido en mm (variable cuantitativa) y tiempo de evolución del estudio. Se objetivó una relación negativa y significativa entre el tamaño tumoral en la pieza quirúrgica y el tiempo de evolución del estudio. Es decir, la probabilidad de obtener un tumor más pequeño en la pieza quirúrgica fue cada vez mayor conforme evolucionábamos en el tiempo. (Tabla 104) (Fig. 55)

Tabla 104. Relación entre ypT y tiempo de evolución del estudio.

	<i>N</i>	<i>Rho de Spearman</i>	<i>p</i>
ypT (en mm)	556	-0225	<0,001

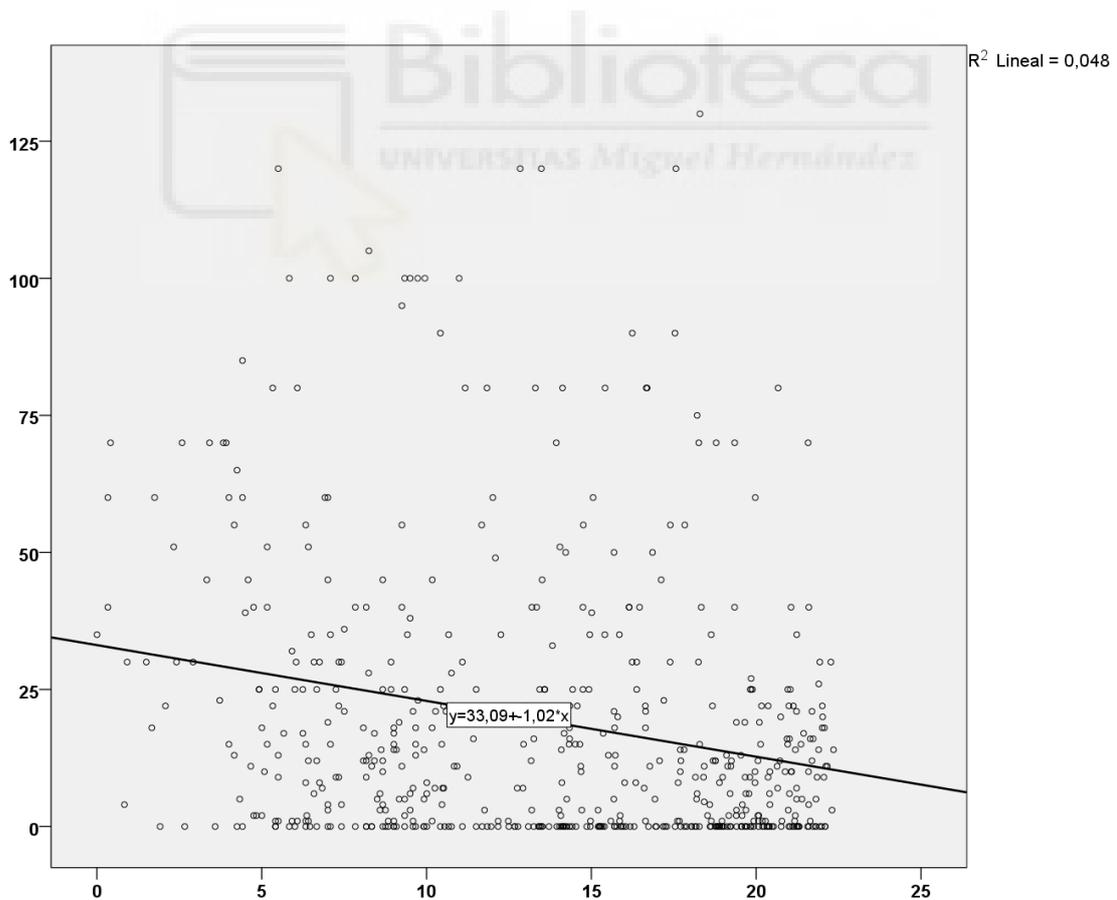


Fig. 55. Relación entre tamaño tumoral y tiempo de evolución del estudio en años.

4.6.4. Diferencias en grados de respuesta patológica según grupos periodo.

A continuación, se analizó la *odds ratio* para MP (G4-5 vs 1-2) y para RCB (0-1 vs 2-3) en función de los diferentes periodos. Para MP (G4-5 vs 1-2), teniendo como categoría de referencia al periodo C2, los resultados fueron estadísticamente significativos a favor del periodo C4. Es decir, la presencia de MP G4-5 fue mayor en C4 que en C2 de forma significativa. Aunque la OR en C3 fue favorable, la *p* fue igual a 0,068 por lo que lo único que podemos afirmar es que dichos resultados rozaron la significación estadística.

Para RCB (0-1 vs 2-3), teniendo como periodo de referencia C3, el resultado para C4, aunque el valor de OR fue superior a 1, no fue estadísticamente significativo.

Como se ha comentado en el apartado anterior, la OR para RCp de C4 vs C3 no fue mayor, sin embargo, sí que se objetivó que la OR para MP (G4-5 vs 1-2) fue superior. Por lo tanto, si juntábamos las respuestas completas (G5) y las respuestas casi completas (G4), sí que obtuvimos mejores resultados en C4 que en C3 mediante el método de Miller-Payne. (Tabla 105) (Figs. 56 y 57)

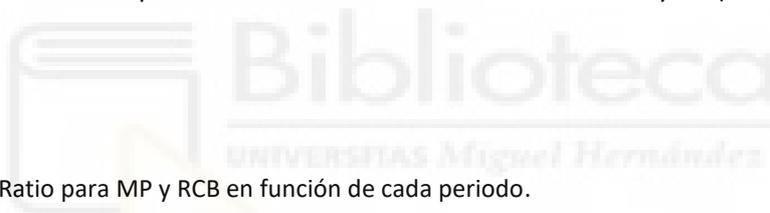


Tabla 105. Odds Ratio para MP y RCB en función de cada periodo.

Periodo	MP (G4-5 vs 1-2)		RCB (0-1 vs 2-3)	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
C1				
C2	<i>Reference</i>			
C3	1,99 (0,95, 4,19)	0,068	<i>Reference</i>	
C4	8,35 (3,30, 21,15)	<0,001	1,18 (0,75, 1,87)	

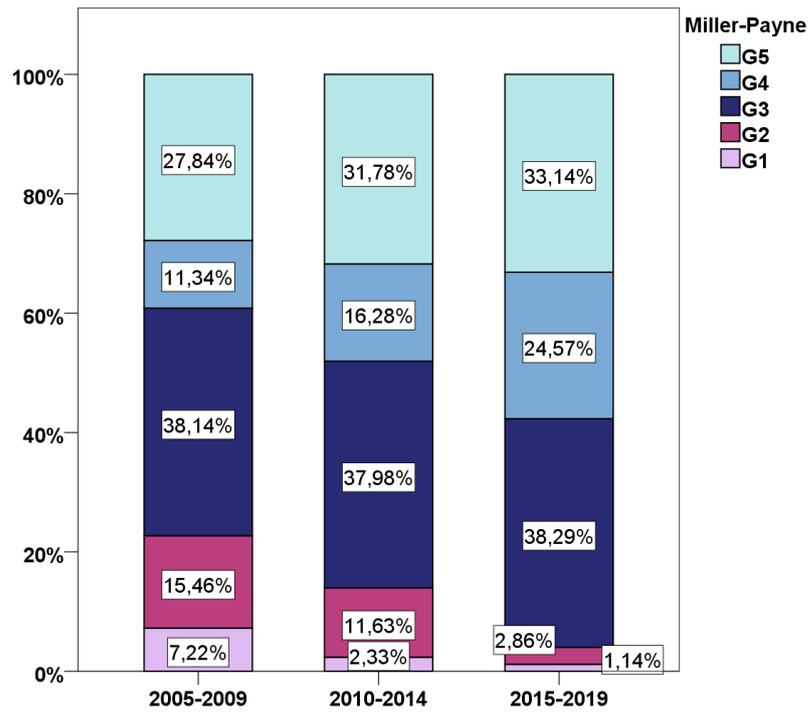


Fig. 56. Miller-Payne en función de los diferentes periodos.

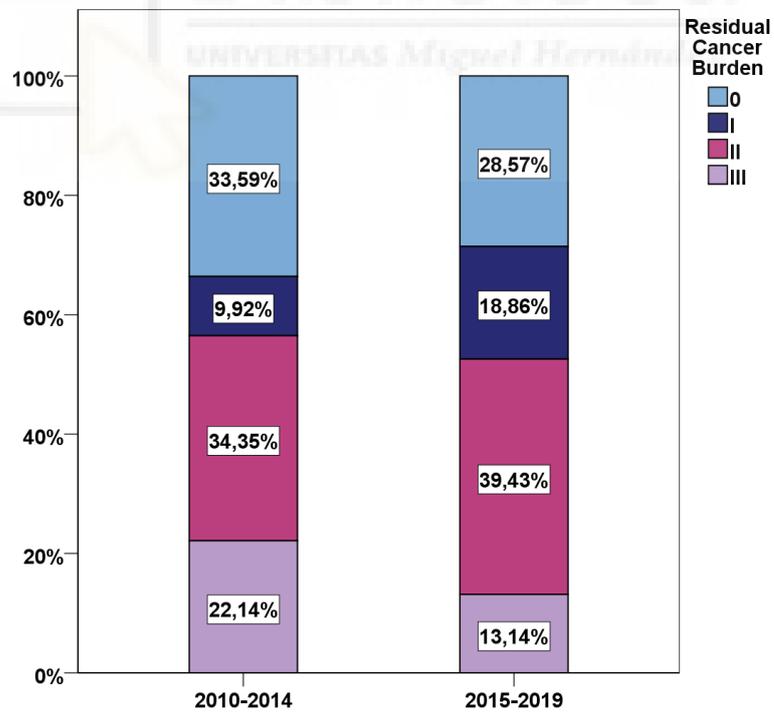


Fig. 57. Residual Cancer Burden en función de los diferentes periodos.

4.7. RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO N°7: ANALIZAR DIFERENCIAS EN SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO ENTRE DIFERENTES COHORTES TEMPORALES.

4.7.1. Mediana de seguimiento de cada grupo periodo.

Las medianas de seguimiento para cada grupo fueron las siguientes:

C1: 17,69 años; **C2:** 13,66 años ; **C3:** 9,38 años; **C4:** 5,02 años

Evidentemente, como era de esperar, la mediana de seguimiento fue menor conforme avanzábamos en el tiempo de la fecha del diagnóstico. Es decir, la mediana de seguimiento de C4 fue menor que C3, C2 y C1.

4.7.2. Tipo de eventos para cada grupo periodo.

Se objetivó que predominaron ampliamente para cada uno de los grupos periodo las recidivas a distancia, siendo desde el punto de vista relativo, más frecuentes en los 2 últimos periodos (76,8% y 80% respectivamente). Las recidivas locales y regionales y los segundos tumores tuvieron una baja frecuencia, al igual que los exitus por otras causas no relacionadas con el CM. (Tabla 106). En la figura 58 se detalla, en números absolutos, los tipos de eventos según periodos.

Tabla 106. Tipos de eventos según periodos.

		Periodo			
		1997-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Recidiva Local	n	7	6	1	1
	%	9,5%	9,8%	1,8%	3,3%
Recidiva Regional	n	4	3	0	2
	%	5,4%	4,9%	0%	6,7%
Recidiva a distancia	n	51	41	43	24
	%	68,9%	67,2%	76,8%	80%
Exitus por otras causas	n	3	1	0	0
	%	4,1%	1,6%	0%	0%
2ª neo de mama contralateral invasiva	n	4	6	7	1
	%	5,4%	9,8%	12,5%	3,3%
2º tumor maligno infiltrante (no mama)	n	5	4	5	2
	%	6,8%	6,6%	8,9%	6,7%
Total	n	74	61	56	30
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

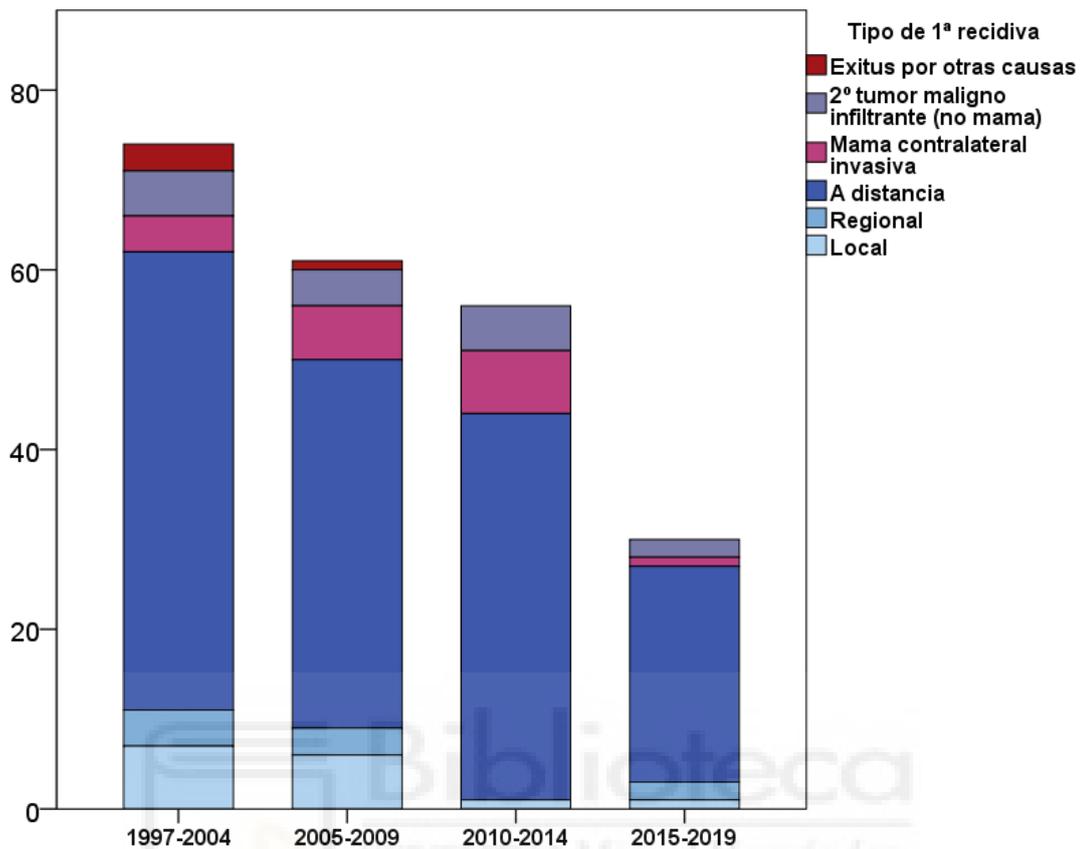


Fig. 58. Tipo de eventos según periodo.

4.7.3. Supervivencia libre de evento según grupos periodo.

Los eventos relacionados con la SLE fueron: la recidiva tumoral infiltrante en mama ipsilateral, recidiva regional ganglionar, recidiva a distancia, muerte atribuible a cualquier causa (incluido CM, cáncer no mama o causa desconocida), CM infiltrante contralateral y segundo cáncer primario infiltrante no mama. Destacó un alto % de eventos censurados en el último periodo, de hasta un 82%. Señalar, que el último periodo fue evidentemente el que tuvo la menor mediana de seguimiento. Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en SLE para los diferentes grupos periodo ($\chi^2=27,353$; $p < 0.001$). Teniendo de referencia el periodo C1, los demás periodos obtuvieron un HR menor de forma progresiva, demostrándose así, que de forma evolutiva en el tiempo, el riesgo de evento para SLE disminuyó. (Tabla 107) (Fig. 59)

Tabla 107. HR para SLE de los diferentes subgrupos periodo.

	N total	N de eventos	Censurado		HR	95% CI para HR		χ^2	p
			N	%		Inferior	Superior		
Periodo								27,353	<0.001
1997-2004	112	74	38	33,9%	Ref.				
2005-2009	126	62	64	50,8%	0,698	0,496	0,981		0,039
2010-2014	147	57	90	61,2%	0,580	0,407	0,825		0,002
2015-2019	178	32	146	82%	0,341	0,222	0,523		<0.001
Global	563	225	338	60%					

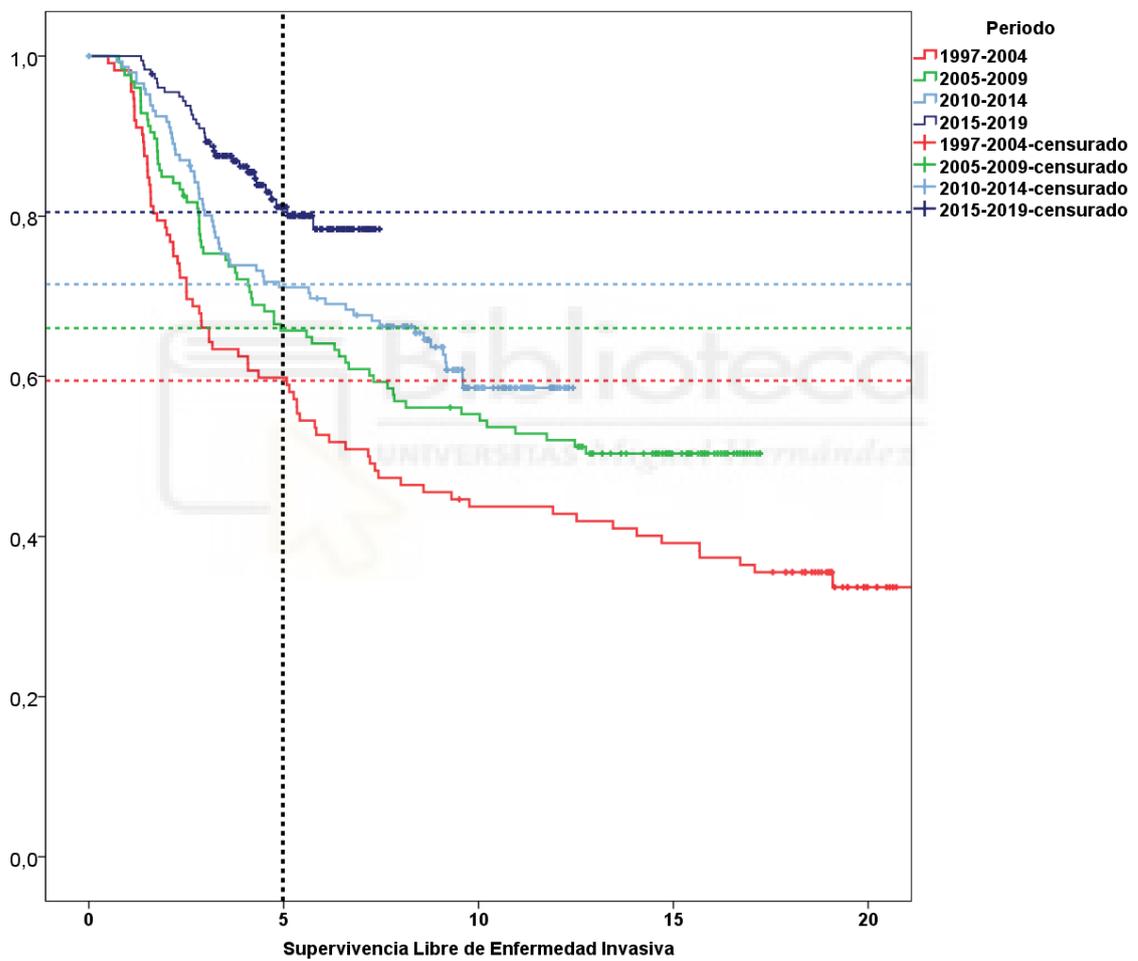


Fig. 59. Supervivencia libre de evento a 5 años de los diferentes subgrupos periodo.

La SLE a 5 años para los diferentes periodos fue:

C1: 59%; C2: 65%; C3: 71%; C4: 81%

4.7.4. Supervivencia libre de enfermedad a distancia según periodos.

Los eventos relacionados con la SLED fueron la recidiva a distancia y la muerte atribuible a cualquier causa (incluido el CM, el cáncer no mama o de otra causa o desconocida). Destacó un alto % de eventos censurados en el último periodo (84,8%). Evidentemente es el periodo que tuvo la menor mediana de seguimiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLED para los diferentes periodos ($\chi^2=19,866$; $p < 0.001$). (Tabla 108 y fig. 60).

Tabla 108. HR para SLED de los diferentes subgrupos periodo.

Periodo	N total	N de eventos	Censurado		HR	95% CI para HR		χ^2	p
			N	%		Inferior	Superior		
1997-2004	112	52	60	53,6%	Ref.			19,866	<0,001
2005-2009	126	42	84	66,7%	0,673	0,447	1,012		0,057
2010-2014	147	45	102	69,4%	0,602	0,403	0,899		0,013
2015-2019	178	27	151	84,8%	0,359	0,224	0,575		<0,001
Global	563	166	397	70,5%					

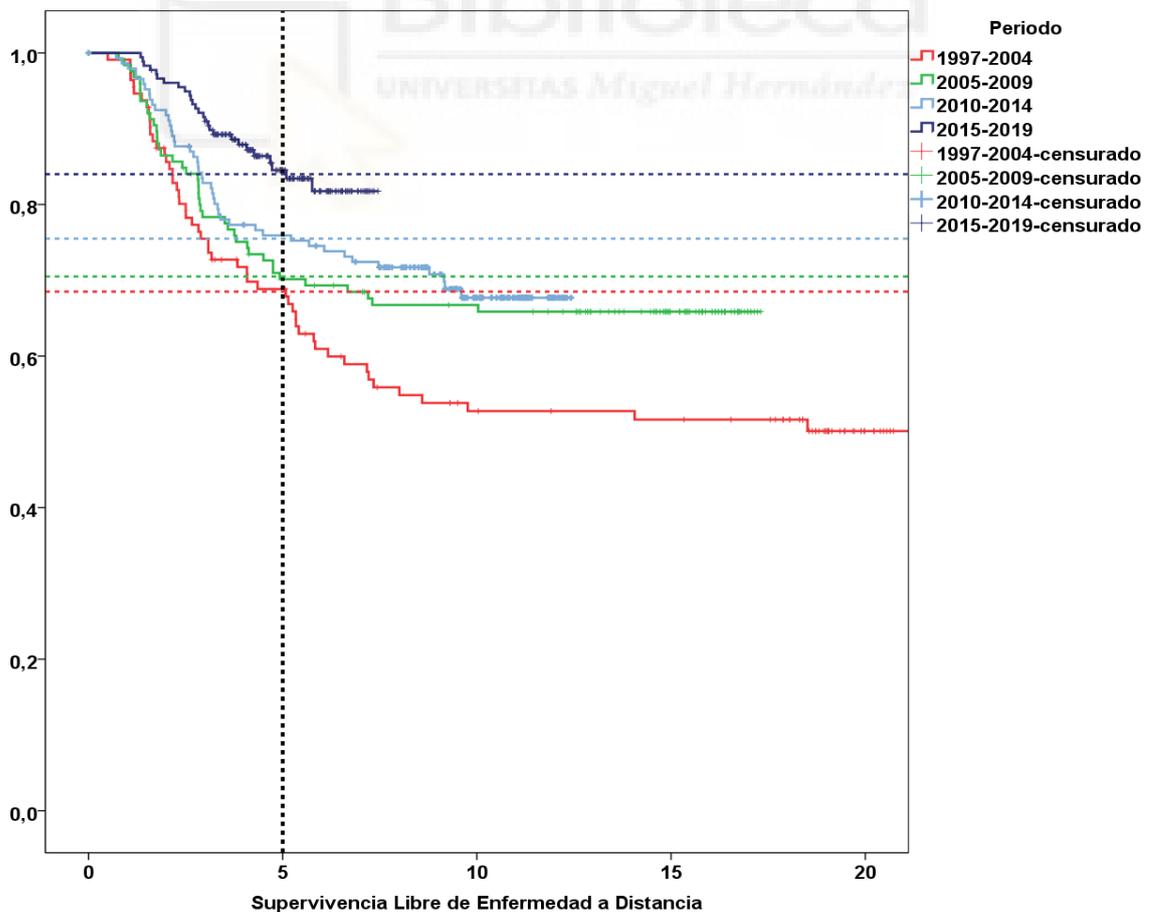


Fig. 60. Supervivencia libre de enfermedad a distancia a 5 años de los diferentes grupos periodo.

La SLED a 5 años para los diferentes grupos periodos fue:

C1: 68%; C2: 70%; C3: 75,5%; C4: 84%

4.8. RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO N°8: DESCRIBIR EL CAMBIO EN LA SELECCIÓN DE LAS PACIENTES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE A LO LARGO DEL TIEMPO.

4.8.1. Características clínico-patológicas según tiempo de evolución del estudio. Variables cualitativas. Prueba de *Kruskal-Wallis* y U de *Mann-Whitney*.

Mediante la prueba de *Kruskal-Wallis* se analizaron las diferencias para cada una de las variables cualitativas en función del tiempo de evolución del estudio (Media 13,64 años, Desviación estándar 5,79). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para las siguientes variables (Tabla 109).

- La determinación de estudios genéticos en cáncer hereditario, cada vez más frecuentes.
- La multifocalidad, también cada vez más descrita.
- La histología: los CLI obtuvieron menor representación con el tiempo, y los subtipos diferentes a CDI y CLI aumentaron con la evolución del estudio.
- El tamaño tumoral, estando cT3 y cT4 menos representados en el tiempo.
- El estadio, siendo el III menos frecuente con el tiempo.
- El ki67, con menor representación en el tiempo para el grupo de baja con proliferación.
- El RA, siendo su positividad menos frecuente en el tiempo.
- El subtipo IHQ.
- El CPS (Clinical Prognostic Stage).

Tabla 109. Características clínico-patológicas según tiempo de evolución del estudio. Variables cualitativas. Test de *Kruskal-Wallis*.

			χ^2	<i>p</i>
<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>Rango promedio</i>		
<i>Edad, años</i>			3,224	0,199
< 50	318	275,17		
50-65	174	300,10		
> 65	71	268,22		
<i>Menopausia al dx</i>				
Pre o perimenop.	337	275,10	1,509	0,219
Posmenopáusica	226	292,28		
<i>Índice de masa corporal</i>			6,594	0,086
Bajo	7	377,57		
Normal	248	278,91		
Sobrepeso	152	257,32		
Obesidad	128	253,56		
<i>Estudio genético</i>			42,802	<0,001
No realizado	425	251,85		
Mutación patog.	31	361,11		
No informativo / VED	95	356,28		
<i>Lateralidad</i>			5,374	0,068
Izquierda	277	280,36		
Derecha	278	287,35		
Bilateral	8	152,81		
<i>Multifocalidad</i>			7,996	0,005
No	402	222,10		
Sí	54	276,11		
<i>Multicentricidad</i>			2,435	0,119
No	400	225,83		
Sí	58	254,84		

			χ^2	<i>p</i>
<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>Rango promedio</i>		
Histología			15,609	<0,001
Ductal NOS	491	275,55		
Lobulillar	24	242,10		
Otros	48	367,93		
cT			62,607	<0,001
Tx	9	386,72		
T1	36	383,06		
T2	296	311,14		
T3	134	243,81		
T4	88	190,08		
cN			7,004	0,072
N0	155	304,16		
N1	277	283,03		
N2	112	251,55		
N3	19	265,68		
Estadio			24,305	<0,001
I	7	381,64		
II	315	307,59		
III	239	243,01		
Estadio AJCC			45,190	<0,001
I	7	381,64		
IIA	135	341,33		
IIB	180	282,28		
IIIA	136	268,52		
IIIB	83	196,13		
IIIC	20	264,05		
Grado			4,521	0,104
I	8	161,25		
II	170	286,04		
III	385	282,72		

			χ^2	<i>p</i>
<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>Rango promedio</i>		
Receptor Estrógeno			0,588	0,443
RE+	353	276,00		
RE-	206	286,86		
Receptor Progesterona			1,856	0,173
RP+	264	268,74		
RP-	292	287,33		
HER2			2,689	0,101
3+ o 2+ amplif.	160	293,93		
0+, 1+ o 2+ No amplif.	392	269,39		
Ki67			21,158	<0,001
bajo < 15%	62	176,58		
Interm 15-29%	203	259,10		
Alto \geq 30	245	272,49		
p53			0,675	0,411
Expresión<10%	284	256,16		
Expresión \geq 10%	218	245,43		
Receptor Andrógeno			17,099	<0,001
RA+	172	116,31		
RA-	87	157,06		
Receptor Andrógeno en TN			3,274	0,070
RA+	16	23,00		
RA-	42	31,98		
CK5/6			1,981	0,159
CK5/6 +	75	199,93		
CK5/6 -	293	180,55		
CK5/6 en TN			0,256	0,613
CK5/6 +	58	46,53		
CK5/6 -	32	43,63		
Subtipo inmunohistoquímico			13,140	0,004
RE+ HER2-	272	259,65		
RE+ HER2+	81	327,21		

			χ^2	<i>p</i>
<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>Rango promedio</i>		
RE- HER2+	79	269,67		
RE- HER2-	126	297,84		
Clinical Prognostic Stage			23,924	<0,001
I	61	317,21		
IIA	128	269,64		
IIB	119	315,66		
IIIA	80	295,66		
IIIB	113	239,27		
IIIC	54	225,44		



Mediante la prueba U de *Mann-Whitney* se analizó la relación de las variables que obtuvieron un resultado estadísticamente significativo en el análisis previo y que tenían más de 2 categorías con la variable tiempo de evolución del estudio. (Tabla 110).

Para ello reagrupamos las categorías de las siguientes variables del siguiente modo:

- Tamaño: cT1/cT2 vs cT3/cT4.
- Ganglios: cN0/cN1 vs cN2/cN3.
- Estadio I-II vs III.
- Ki67: bajo vs intermedio/alto.
- Subtipos: RE+HER2- vs otros

En relación con el tiempo de evolución del estudio, se confirmaron los siguientes resultados estadísticamente significativos (Tabla 110):

- Mayor presencia de tumores cT1-2 que cT3-4 con el tiempo.
- Mayor presencia de ganglios cN0-1 vs cN2-3 con el tiempo.
- Mayor presencia de Estadios I-II vs III con el tiempo.
- Menor presencia de tumores con un índice ki67 bajo vs intermedio/alto con el tiempo.
- Menor presencia de tumores luminales RE+HER2- que otros subtipos con el tiempo.

Tabla 110. Características clínico-patológicas según tiempo de evolución del estudio. Variables cualitativas. Prueba U de *Mann-Whitney*.

	N	Rango promedio	Suma de rangos	U de Mann-Whitney	p
cT	563			24645	<0,001
cT1-2	341	320,73	109368,00		
cT3-4	222	222,51	49398,00		
cN	563			24575,500	0,023
cN0-1	432	290,61	125544,50		
cN2-3	131	253,60	33221,50		
Estadio	535			29399	<0,001
I-II	322	309,20	99562		
III	239	243,01	58079		
Ki67	510			9654,500	<0,001
Bajo	62	187,22	11607,50		
Intermedio/Alto	448	271,51	124895,50		
Subtipos	498			33497	0,005
RE+HER2-	272	259,65	70625,00		
Otros	286	298,38	85336,00		

4.8.2. Características clínico-patológicas al diagnóstico según grupos periodo.

Variabes cualitativas.

Mediante la prueba de χ^2 de Pearson se analizaron las diferencias entre las variables cualitativas en función de los grupos periodo (Tabla 111).

Entre las características que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función de los diferentes periodos estuvieron:

- La determinación de estudios genéticos en cáncer hereditario, que fueron cada vez más frecuentes. Hay que reseñar que el circuito rápido de consejo genético en cáncer hereditario para disponer de los resultados antes de la intervención quirúrgica se implementó durante el año 2014. Por lo que previo a ese año el análisis de mutaciones en genes BRCA se determinaba posteriormente a la cirugía. (Fig. 61)
- La histología: fundamentalmente los CLI, tuvieron mayor representación en C1 que en los demás periodos. (Fig. 62)
- El tamaño tumoral. (Figs. 63 y 64)
- La afectación ganglionar. (Fig. 65)
- Por consecuencia el Estadio. (Fig. 66)
- El índice de Proliferación Ki67. (Fig. 67 y 68)
- El RA. (Fig. 69)
- El subtipo IHQ. (Fig. 70)
- El CPS (Clinical Prognostic Stage). (Fig. 71)

Tabla 111. Características clínico-patológicas al diagnóstico en función de los diferentes periodos.

	Cohorte 1 (1997-2004)		Cohorte 2 (2005-2009)		Cohorte 3 (2010-2014)		Cohorte 4 (2015-2019)		P
n	112		126		147		178		
<i>Características</i>	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Edad, años	0,063								
Mediana	48		46		48		49		
Rango	26-79		24-84		28-81		21-84		
< 50	59	(52,7)	82	(65,1)	88	(59,9)	89	(50)	
50-65	34	(30,4)	29	(23)	47	(32)	64	(36)	
> 65	19	(17)	15	(11,9)	12	(8,2)	25	(14)	
Menopausia al dx	0,191								
Pre o perimenop.	67	(59,8)	83	(65,9)	91	(61,9)	96	(53,9)	
Posmenopáusica	45	(40,2)	43	(34,1)	56	(38,1)	82	(46,1)	
IMC	0,380								
Bajo	0	(0)	0	(0)	3	(2,3)	4	(2,3)	
Normal	45	(41,7)	60	(49,2)	57	(42,9)	86	(50)	
Sobrepeso	34	(31,5)	31	(25,4)	43	(32,3)	44	(25,6)	
Obesidad	29	(26,9)	31	(25,4)	30	(22,6)	38	(22,1)	
Estudio genético	0,002								
No realizado	99	(89,2)	110	(88,7)	110	(78,6)	106	(60,2)	
Mutación patog.	2	(1,8)	3	(2,4)	9	(6,4)	17	(9,7)	
No inform. / VED	10	(9)	11	(8,9)	21	(15)	53	(30,1)	
Lateralidad	0,091								
Izquierda	53	(47,3)	70	(55,6)	68	(46,3)	86	(48,3)	
Derecha	55	(49,1)	53	(42,1)	79	(53,7)	91	(51,1)	
Bilateral	4	(3,6)	3	(2,4)	0	(0)	1	(0,6)	
Multifocalidad	0,151								
No	102	(91,9)	112	(91,1)	91	(85,8)	97	(83,6)	
Sí	9	(8,1)	11	(8,9)	15	(14,2)	19	(16,4)	
Multicentricidad	0,387								
No	100	(90,1)	110	(89,4)	89	(83,2)	101	(86,3)	
Sí	11	(9,9)	13	(10,6)	18	(16,8)	16	(13,7)	

	Cohorte 1 (1997-2004)		Cohorte 2 (2005-2009)		Cohorte 3 (2010-2014)		Cohorte 4 (2015-2019)		P
n	112		126		147		178		
Características	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Histología	<0,001								
Tipo no especial	98	(87,5)	118	(93,7)	130	(88,4)	143	(81,3)	
Lobulillar	10	(8,9)	2	(1,6)	6	(4,1)	6	(3,4)	
Otros	4	(3,6)	6	(4,8)	11	(7,5)	27	(15,3)	
Tipo no especial	98	(87,5)	118	(93,7)	130	(88,4)	143	(81,3)	
Lobulillar	10	(8,9)	2	(1,6)	6	(4,1)	6	(3,4)	
Otros	4	(3,6)	6	(4,8)	11	(7,5)	27	(15,3)	
cT	<0,001								
Tx	0	(0)	1	(0,8)	4	(2,7)	2	(1,1)	
T1	0	(0)	5	(4)	14	(9,5)	17	(9,7)	
T2	40	(35,7)	66	(52,4)	76	(51,7)	114	(64,8)	
T3	38	(33,9)	33	(26,2)	28	(19)	35	(19,9)	
T4	34	(30,4)	21	(16,7)	25	(17)	8	(4,5)	
cN	0,001								
N0	33	(29,5)	29	(23)	25	(17)	67	(38,1)	
N1	44	(39,3)	69	(54,8)	82	(55,8)	81	(46)	
N2	29	(25,9)	25	(19,8)	35	(23,8)	23	(13,1)	
N3	6	(5,4)	3	(2,4)	5	(3,4)	5	(2,8)	
Estadio	<0,001								
I	0	(0)	1	(0,8)	3	(2)	3	(1,7)	
II	48	(42,9)	67	(53,2)	78	(53,1)	122	(69,3)	
III	64	(57,1)	58	(46)	66	(44,9)	51	(29)	
Estadio AJCC	<0,001								
I	0	(0)	1	(0,8)	3	(2)	3	(1,7)	
IIA	18	(16,1)	25	(19,8)	23	(15,6)	69	(39,2)	
IIB	30	(26,8)	42	(33,3)	55	(37,4)	53	(30,1)	
IIIA	27	(24,1)	35	(27,8)	37	(25,2)	37	(21)	
IIIB	31	(27,7)	19	(15,1)	24	(16,3)	9	(5,1)	
IIIC	6	(5,4)	4	(3,2)	5	(3,4)	5	(2,8)	

	Cohorte 1 (1997-2004)		Cohorte 2 (2005-2009)		Cohorte 3 (2010-2014)		Cohorte 4 (2015-2019)		P
n	112		126		147		178		
Características	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Grado									0,266
I	4	(3,6)	3	(2,4)	0	(0)	1	(0,6)	
II	32	(28,8)	37	(29,4)	44	(29,9)	54	(30,7)	
III	75	(67,6)	86	(68,3)	103	(70,1)	121	(68,8)	
RE									0,563
RE+	69	(63,9)	83	(65,9)	96	(65,3)	105	(59,0)	
RE-	39	(36,1)	43	(34,1)	51	(34,7)	73	(41,0)	
RP									0,146
RP+	50	(46,7)	69	(54,8)	72	(49)	73	(41,5)	
RP-	57	(53,3)	57	(46,2)	75	(51)	103	(58,5)	
HER2									0,099
3+ o 2+ amplif.	27	(26,5)	27	(21,4)	46	(31,3)	60	(33,9)	
0+, 1+ o 2+ No amplif.	75	(73,5)	99	(78,6)	101	(68,7)	117	(66,1)	
Ki67									<0,001
bajo < 15%	18	(27,3)	13	(10,8)	17	(11,7)	10	(5,7)	
Interm 15-29%	27	(40,9)	40	(33,3)	71	(49)	66	(37,5)	
Alto ≥ 30	21	(31,8)	67	(55,8)	57	(39,3)	100	(56,8)	
p53									0,271
No sobreexpr.	35	(46,7)	68	(57,1)	87	(60,4)	94	(57,3)	
Sobreexpresado	40	(53,3)	51	(42,9)	57	(39,6)	70	(42,7)	
RA									<0,001
RA+	N,D,		N,D,		91	(82)	81	(54,7)	
RA-	N,D,		N,D,		20	(18)	67	(45,3)	
RA en TN									0,084
RA+	N,D,		N,D,		8	(42,1)	8	(20,5)	
RA-	N,D,		N,D,		11	(57,9)	31	(79,5)	

	Cohorte 1 (1997-2004)		Cohorte 2 (2005-2009)		Cohorte 3 (2010-2014)		Cohorte 4 (2015-2019)		P
n	112		126		147		178		
Características	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
CK5/6	0,234								
CK5/6 +	0	(0)	15	(23,1)	21	(15,4)	39	(23,8)	
CK5/6 -	3	(100)	50	(76,9)	115	(84,6)	125	(76,2)	
CK5/6 en TN	0,473								
CK5/6 +	14	(73,7)	14	(56)	30	(65,2)	58	(64,4)	
CK5/6 -	5	(26,3)	11	(44)	16	(34,8)	32	(35,6)	
Subtipo IHQ	0,004								
RE+ HER2-	60	(56,1)	69	(54,8)	75	(51)	68	(38,2)	
RE+ HER2+	8	(7,5)	15	(11,9)	21	(14,3)	37	(20,8)	
RE- HER2+	19	(17,8)	12	(9,5)	25	(17)	23	(12,9)	
RE- HER2-	20	(18,7)	30	(23,8)	26	(17,7)	50	(28,1)	
Clinical Prognostic Stage	0,021								
I	9	(8,5)	13	(10,3)	11	(7,5)	28	(15,9)	
IIA	26	(24,5)	31	(24,6)	31	(21,1)	40	(22,7)	
IIB	14	(13,2)	22	(17,5)	39	(26,5)	44	(25)	
IIIA	11	(10,4)	19	(15,1)	22	(15)	28	(15,9)	
IIIB	31	(29,2)	26	(20,6)	32	(21,8)	24	(13,6)	
IIIC	15	(14,2)	15	(11,9)	12	(8,2)	12	(6,8)	

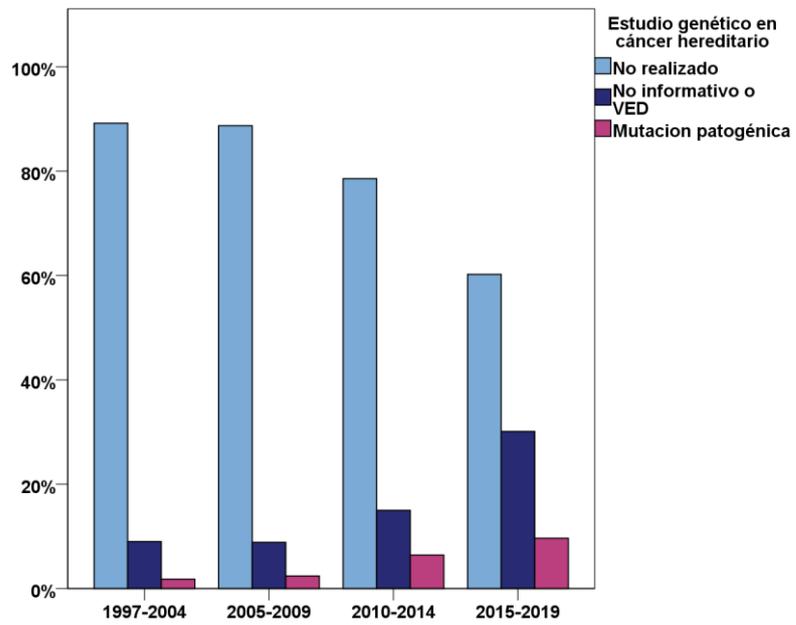


Fig. 61. Estudio genético en cáncer hereditario.

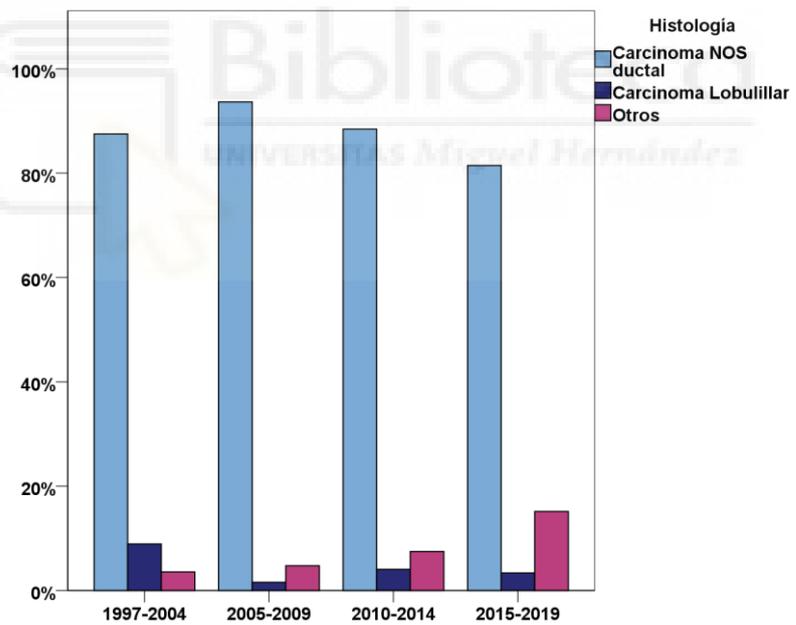


Fig. 62. Histología.

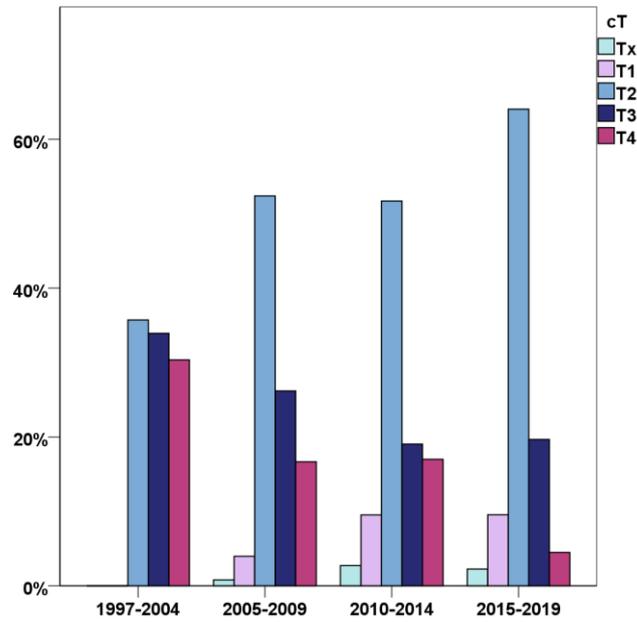


Fig. 63. Tamaño tumoral (cT).

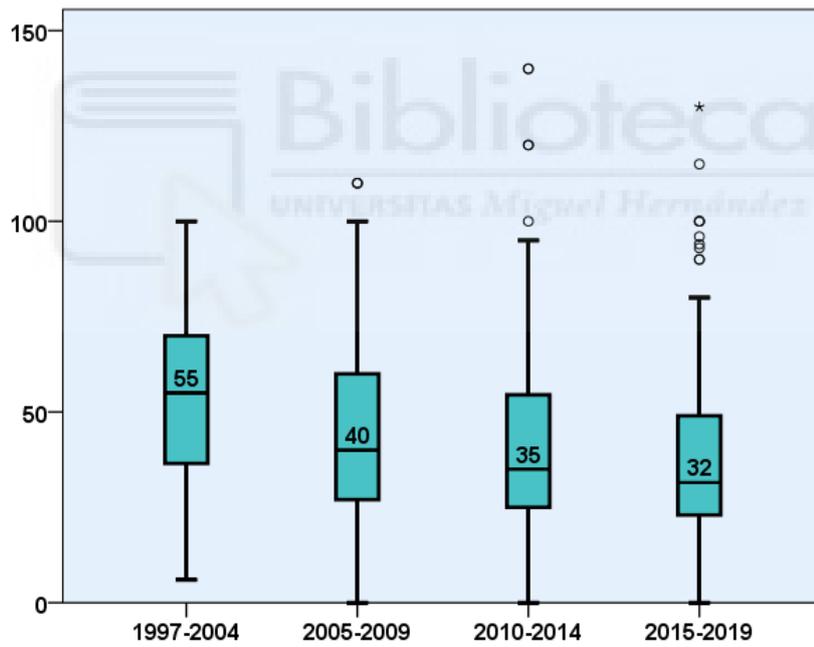


Fig. 64. Tamaño (en mm) en función de los periodos.

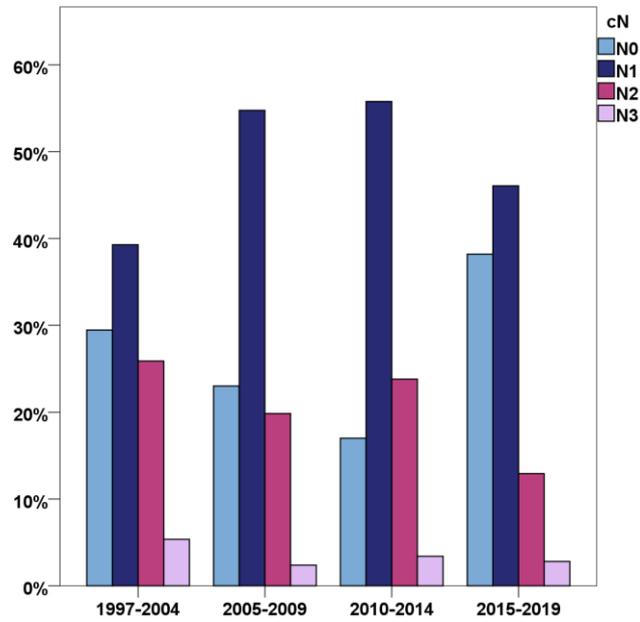


Fig. 65. Afectación ganglionar clínica (cN).

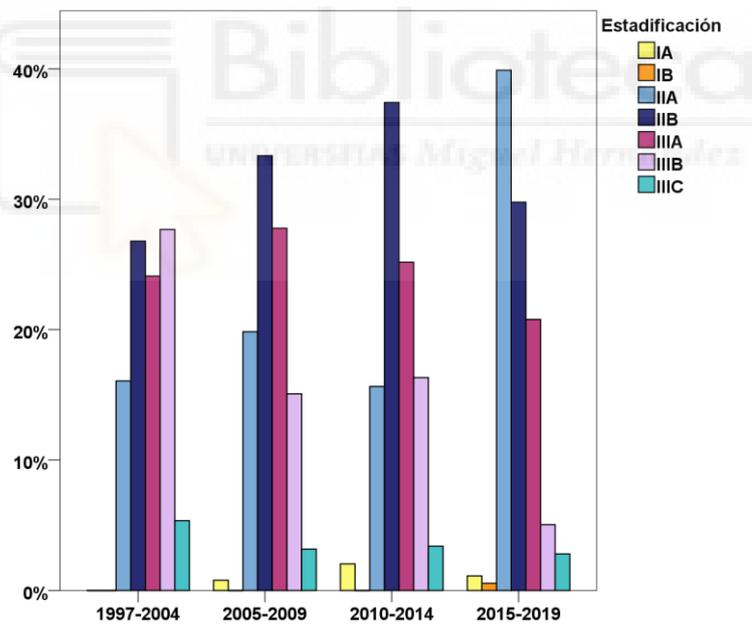


Fig. 66. Estadio.

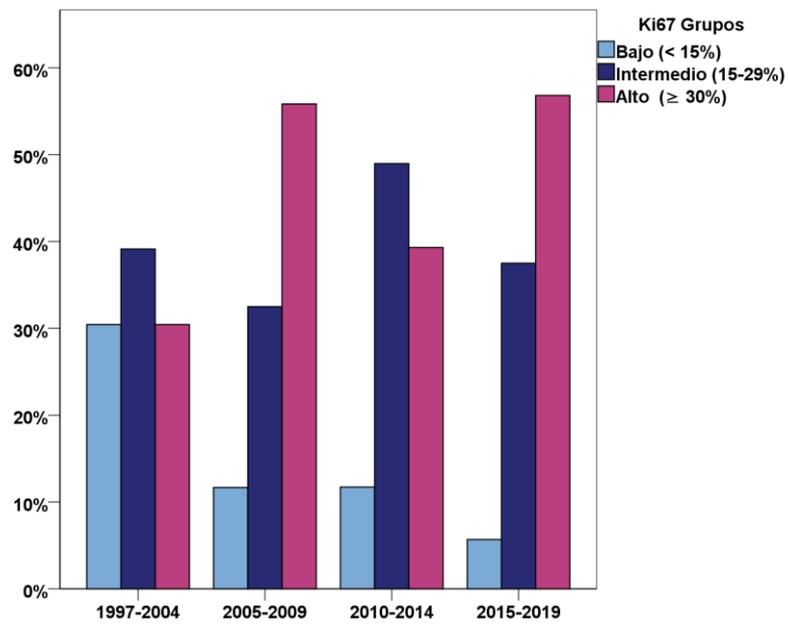


Fig. 67. Ki67 en subgrupos.

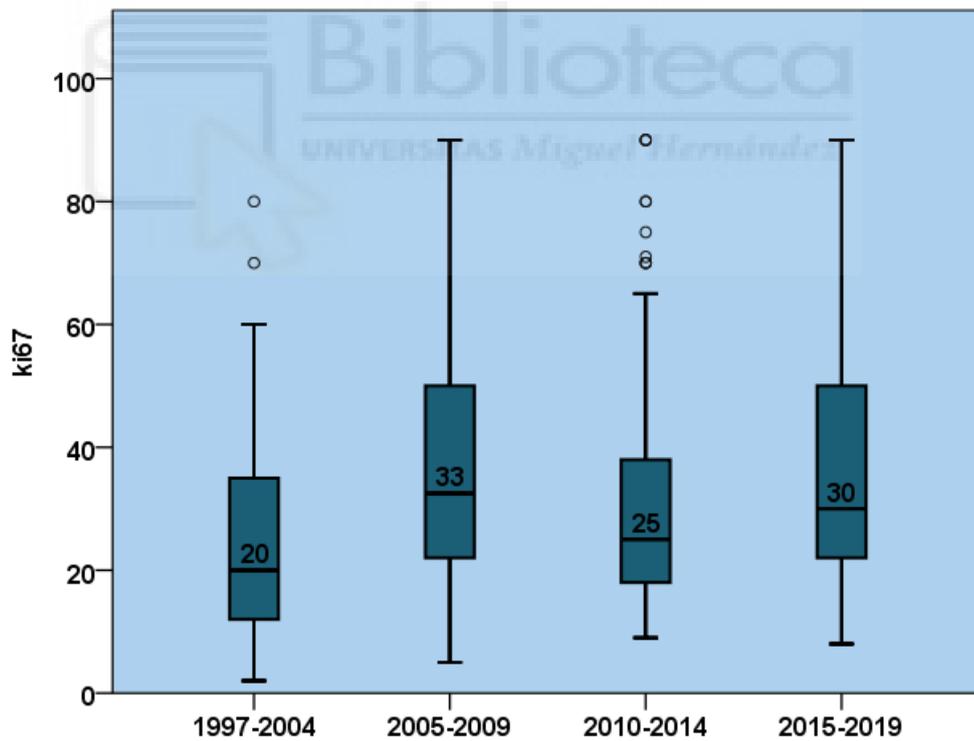


Fig. 68. Ki67 en función de los grupos periodo.

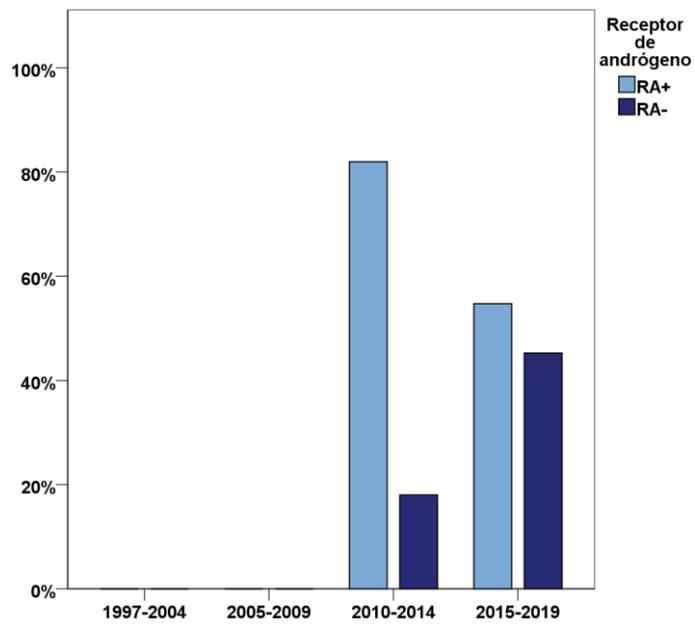


Fig. 69. RA.

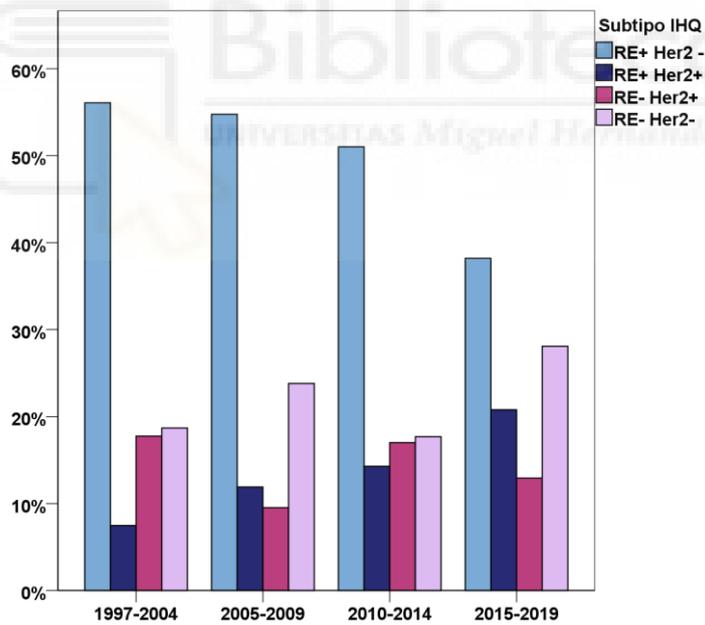


Fig. 70. Subtipos IHQ.

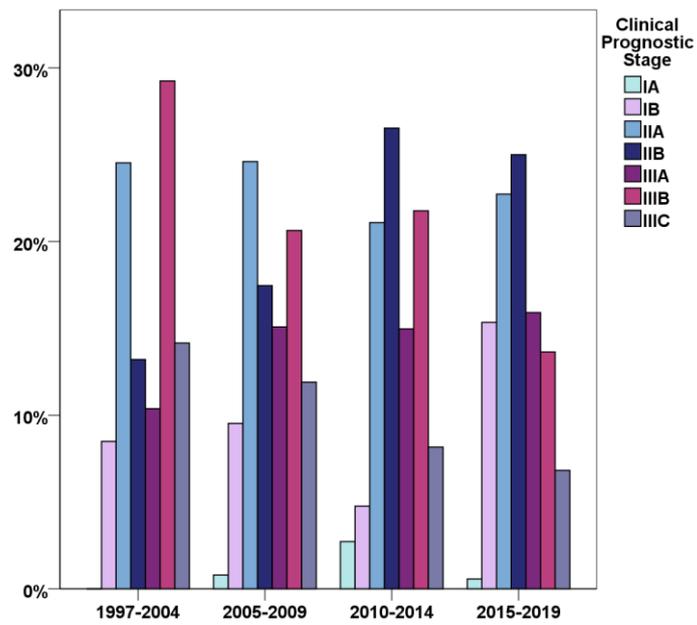


Fig. 71. Clinical Prognostic Stage.



4.8.3. Características clínico-patológicas al diagnóstico. Variables cuantitativas. Correlación de *Spearman* con la variable tiempo de evolución del estudio.

Mediante correlación de *Spearman*, se analizó la asociación entre la variable tiempo de evolución del estudio con las diferentes variables cuantitativas clínico-patológicas al diagnóstico. Obtuvimos resultados estadísticamente significativos para las siguientes variables cuantitativas continuas (Tabla 112):

Correlación significativa y positiva con el tiempo de evolución del estudio: Ki67% y CK5/6%. (Figs. 72 y 73)

Correlación significativa y negativa con el tiempo de evolución del estudio: Tamaño en mm y RA%. (Figs. 74 y 75).

Tabla 112. Relación entre variables continuas clínico-patológicas y tiempo desde el inicio del estudio. Correlación de *Spearman*.

	N	Rho de Spearman	p
Edad al diagnóstico	563	0,025	0,560
Tamaño en mm	552	-0,267	<0.001
IMC	535	0,070	0,104
RE%	498	0,039	0,407
RP%	482	-0,12	0,796
Ki67%	507	0,140	0,002
P53%	502	0,064	0,153
CK5/6%	299	0,129	0,026
RA%	258	-0,313	<0.001

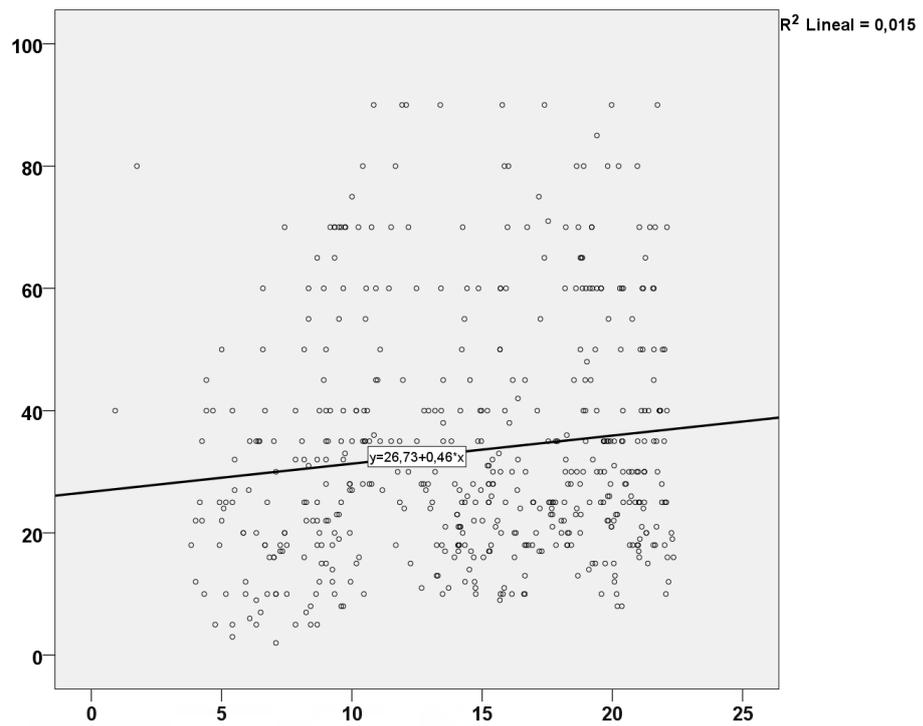


Fig. 72. Relación entre Ki67 y tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.

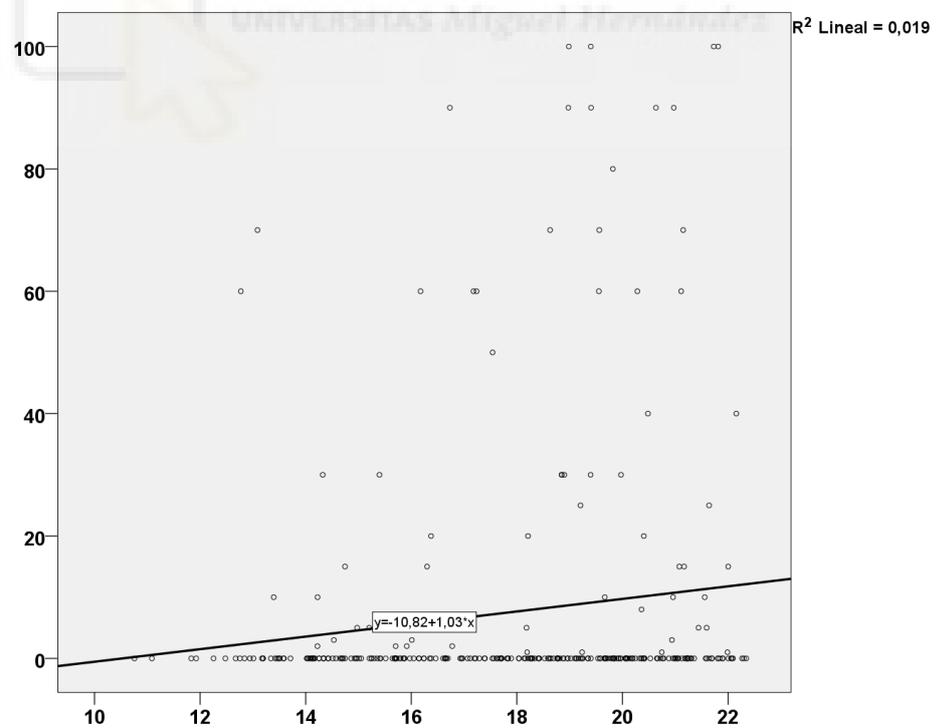


Fig. 73. Relación entre CK5/6 y tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.

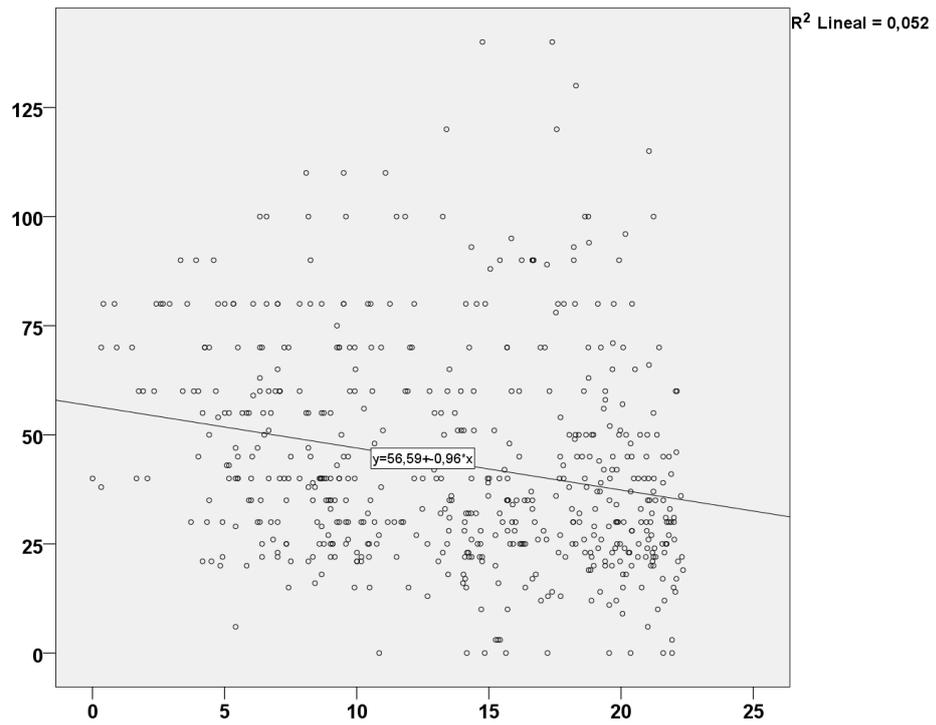


Fig. 74. Relación entre tamaño y tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.

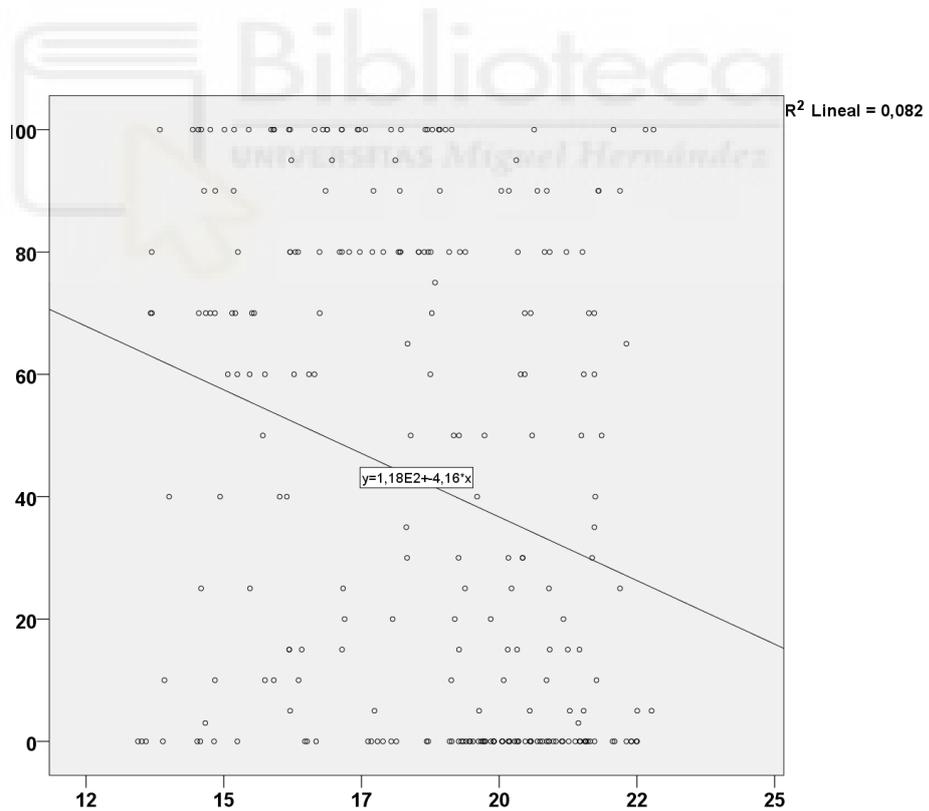


Fig. 75. Relación entre RA y tiempo de evolución del estudio. Gráfico de dispersión de puntos con línea de ajuste total.

4.8.4. Características clínico-patológicas al diagnóstico. Variables categóricas.

Relación con el tiempo de evolución del estudio. Prueba U de *Mann-Whitney*.

Mediante la prueba U de *Mann-Whitney*, se analizó la relación entre la variable tiempo de evolución del estudio con las diferentes variables categóricas clínico-patológicas al diagnóstico: Entre los resultados estadísticamente significativos se obtuvo (Tabla 113):

- Mayor presencia de tumores cT1-2 vs cT3-4, es decir, tumores más pequeños (Fig. 76)
- Mayor presencia de cN0-1 vs cN2-3, es decir, tumores con menor carga tumoral axilar. (Fig. 77)
- Mayor presencia de Estadios I-II vs III, es decir, tumores con una estadificación más precoz. (Fig. 78)
- Mayor presencia de tumores con $Ki67 \geq 30$, es decir, tumores con un mayor índice de proliferación. (Fig. 79)
- Menor presencia de tumores RA+. (Fig. 80)
- Menor presencia del subtipo IHQ RE+HER2- vs tumores TN o que tenían sobreexpresión o amplificación de HER2. (Fig. 81)

Tabla 113. Prueba U de *Mann-Whitney*. Relación de características clínico-patológicas y tiempo de evolución del estudio.

	N	Rango promedio	Suma de rangos	U de Mann-Whitney	p
cT1-2 vs cT3-4	563			24645	<0,001
cT1-2	341	320,73	109368		
cT3-4	222	222,51	49398		
cN0-1 vs cN2-3	563			24575	0,023
cN0-1	432	290,61	125544,5		
cN2-3	131	253,60	33221,5		
GI-II vs GIII	563			33986	0,876
GI-II	178	280,43	49917		
GIII	385	282,72	108849		
Estadio I-II vs III	561			29399	<0,001
I-II	322	309,2	99562		
III	239	243	58079		
R.Estrógeno	559			34946,5	0,443
RE+	353	276	97427,5		
RE-	206	286,86	59092,5		
R.Progesterona	556			35967	0,173
RP+	264	268,74	70947		
RP-	292	287,33	83899		
HER2	552			28572	0,101
HER2+ (3+ o 2 amp)	160	293,93	47028		
HER2- (0+, 1+, 2+ no amp)	392	269,39	105600		
Ki67	510			28300,5	0,012
Ki67≥ 30	245	272,49	66759,5		
Ki67<30	265	239,79	63545,5		
p53	502			29632,5	0,411
p53≥ 10	218	245,43	53503,5		
p53<10	284	256,16	72749,5		
CK5/6	368			9830,5	0,159
CK5/6+	75	199,93	14994,5		
CK5/6-	293	180,55	52901,5		
RA	259			5127,5	<0,001
RA+	172	116,31	20005,5		
RA-	87	157,06	13664,5		
Subtipos RE+HER2- vs otros	558			33497	0,005
RE+HER2-	272	259,65	70625		
Otros	286	298,38	85336		

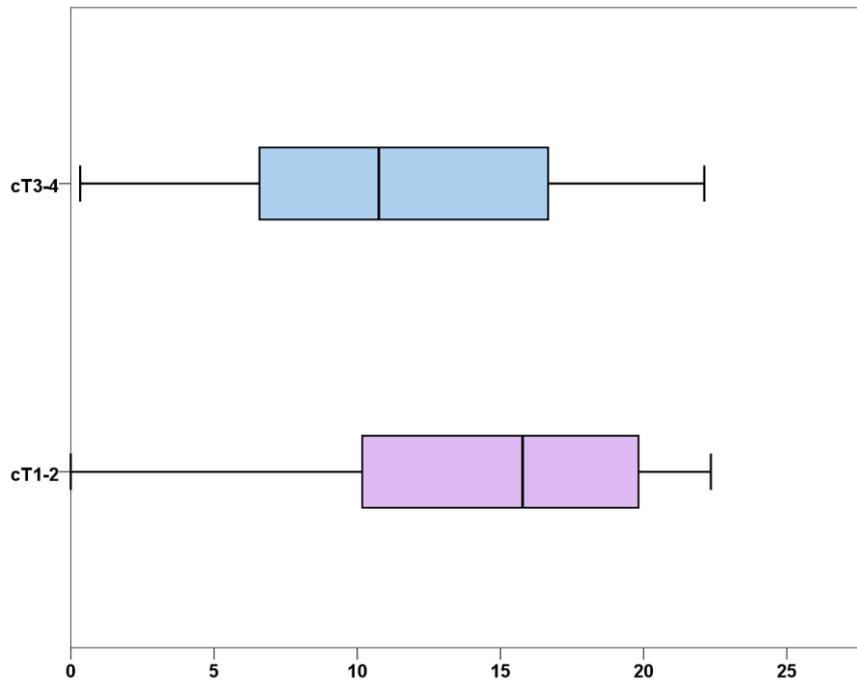


Fig. 76. cT1-2 versus cT3-4 en función del tiempo de evolución del estudio.

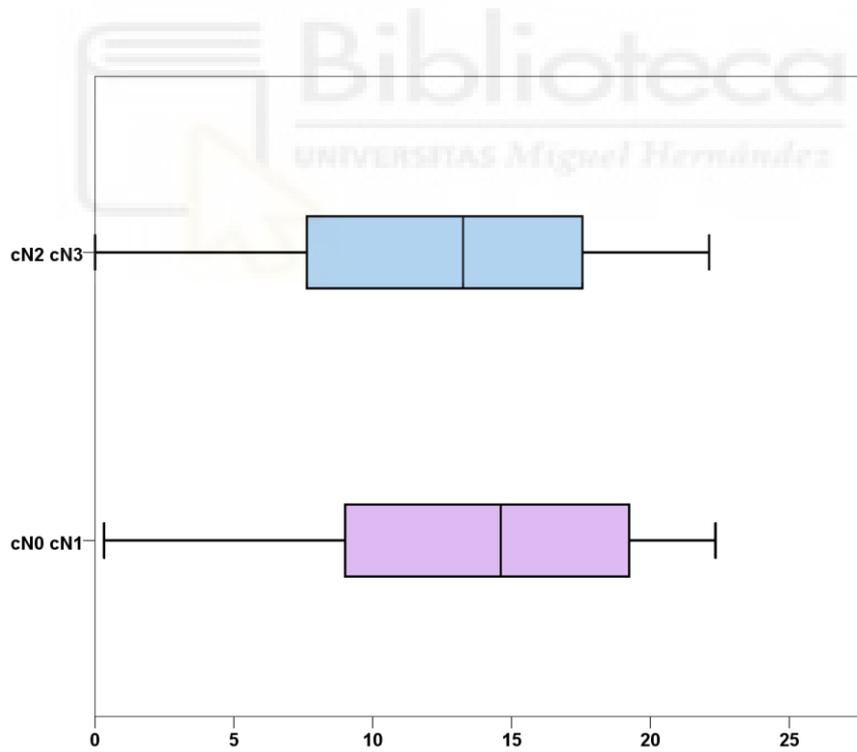


Fig. 77. cN0-1 versus cN2-3 en función del tiempo de evolución del estudio.

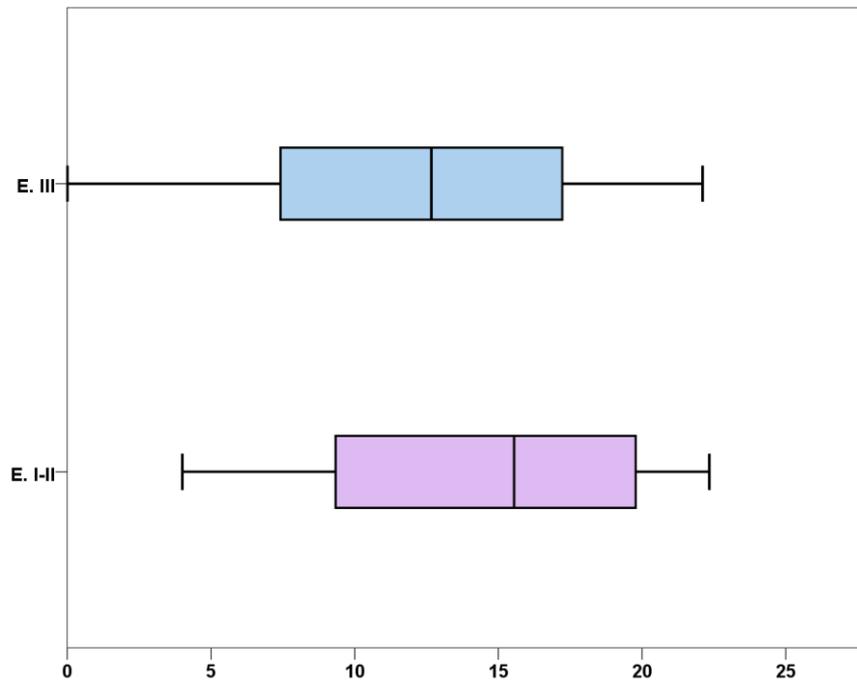


Fig. 78. Estadio I-II *versus* III en función del tiempo de evolución del estudio.

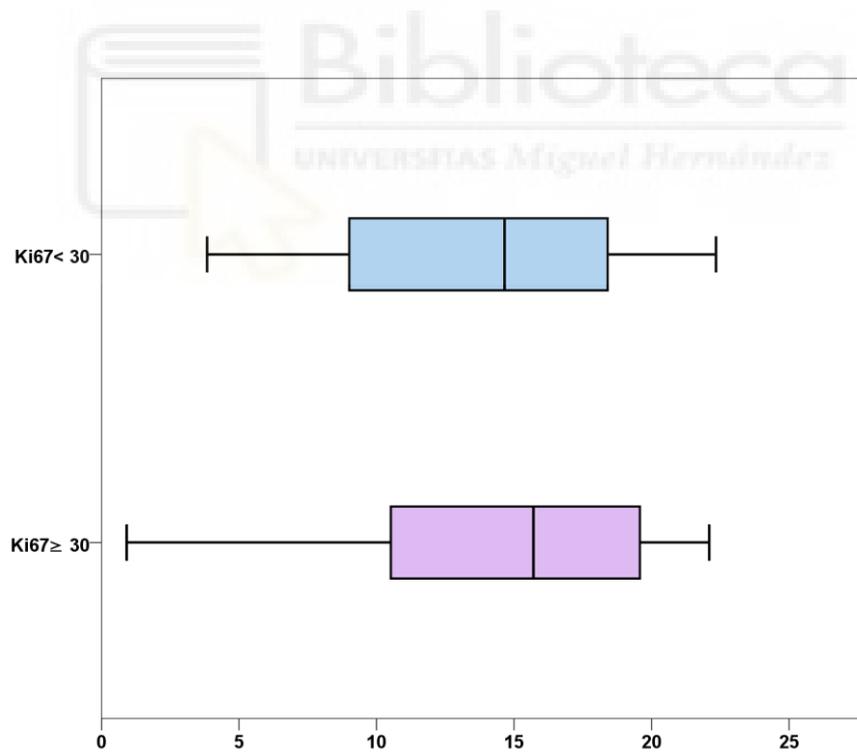


Fig. 79. Ki67 ≥ 30 *versus* <30 en función del tiempo de evolución del estudio.

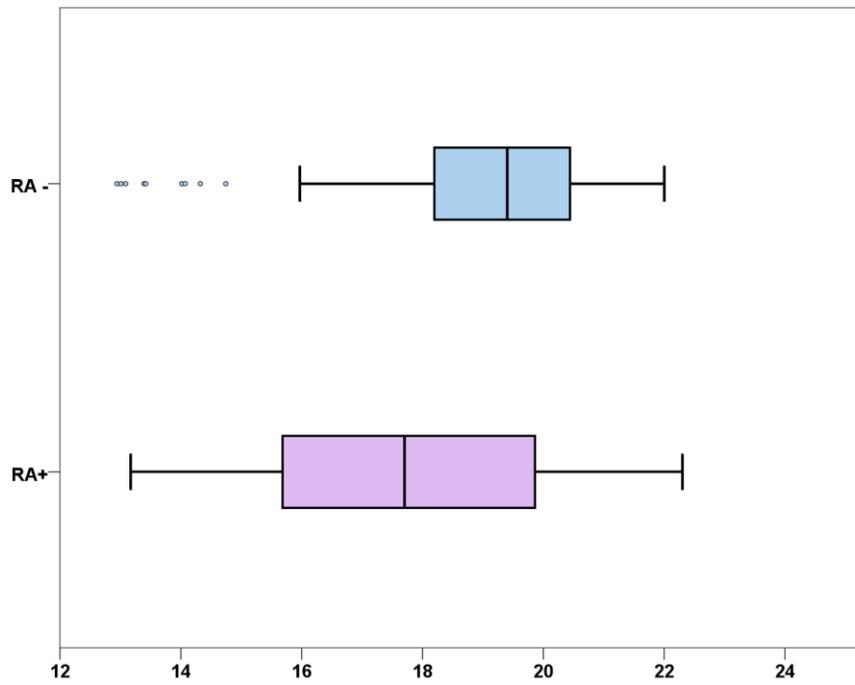


Fig. 80. RA+ versus RA- en función del tiempo de evolución del estudio.

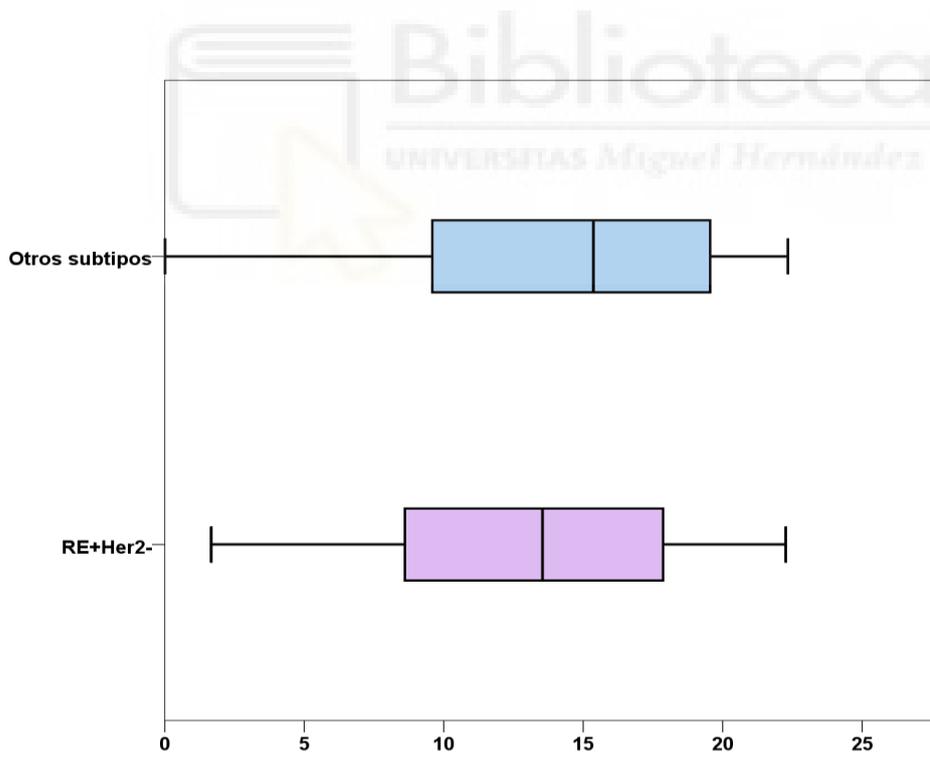


Fig. 81. RE+HER2- versus otros subtipos en función del tiempo de evolución del estudio.

4.9. RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO N°9: DESCRIBIR EL CAMBIO EN LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO APLICADOS A LO LARGO DEL TIEMPO.

4.9.1. Tratamientos recibidos y tiempo de evolución del estudio.

Mediante la prueba de *Kruskal-Wallis* se analizaron las diferencias para cada una de las variables categóricas relacionadas con los tratamientos recibidos en función del tiempo de evolución del estudio. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos de las siguientes categorías relacionadas con el tratamiento relacionado con el tiempo de evolución del estudio (Tabla 114):

- Generación de QT
- Tipo de esquema de QT
- Uso de dosis densas
- Número de ciclos de QT.
- El tratamiento antiHER2 en tumores HER2+.
- La utilización de los platinos en los tumores TN.
- La realización de la BSGC.
- El número de linfadenectomías.
- La RT adyuvante.
- El tipo de HT adyuvante en tumores RE+.

Tabla 114. Tratamientos recibidos en función del tiempo de evolución del estudio. Test de *Kruskal-Wallis*.

Características	n	Rango promedio	χ^2	p
QT, generación	561		84,057	<0,001
Primera	30	95,13		
Seguna	57	159,45		
Tercera	474	307,38		
Tipo de esquema	563			
Antraciclinas	36	112,61	109,183	<0,001
A y T	416	268,47		
A seguido de TP	28	456,07		
TP	52	415,82		
Otros	31	278,60		
Dosis Densas	563		22,888	<0,001
Sí	167	332,51		
No	396	260,70		

Características	n	Rango promedio	χ^2	<i>p</i>
Nº ciclos	563		58,504	<0,001
<6	82	303,65		
≥6	481	155,00		
Tto antiHER2 en HER2+	161		125,874	<0,001
Trast-Pert	42	140,38		
Trastuzumab	86	75,41		
Ninguno	33	20		
Uso de platinos en TN	126		40,349	<0,001
Sí	40	93,80		
No	86	49,41		
TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS				
Ganglio centinela	563		187,243	<0,001
No realizado	450	236,12		
Prequimioterapia	14	343,21		
Posquimioterapia	99	481,87		
Tipo cirugía mama	563		7,182	0,007
Tumorectomía	193	307,44		
Mastectomía	370	268,73		
Linfadenectomía axilar	563		138,643	<0,001
Sí	471	246,32		
No	92	464,65		
RADIOTERAPIA ADYUVANTE				
RT adyuvante	563		19,659	<0,001
No	75	237,19		
Local	59	360,74		
Locorregional	429	279,00		
HORMONOTERAPIA ADYUVANTE				
HT adyuvante	352		34,790	<0,001
TMX	195	160,27		
IA	105	222,42		
TMX-IA	42	133,21		
IA-TMX	7	176,21		
Ninguno	3	230,67		

Mediante la prueba U de *Mann-Whitney* se analizó la relación de las variables que obtuvieron un resultado estadísticamente significativo en el análisis previo y que tenían más de 2 categorías con la variable tiempo de evolución del estudio. (Tabla 115)

Para ello se analizaron las diferentes categorías de las siguientes variables:

- Generación QT: primera/segunda vs tercera.
- Tipo de esquema: antraciclinas vs antracilinas y taxanos.
- Tipo de esquema: esquemas sin platinos vs esquemas con platinos.
- GCa: no realizado vs sí realizado (pre o posquimioterapia).
- RT adyuvante: no realizada vs sí realizada (local o locorregional).
- HT adyuvante: TMX vs IA/cualquier combinación con IA.
-

Se obtuvieron los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- Mayor uso de QT de 3ª generación.
- Mayor uso de esquemas de antraciclinas y taxanos vs antraciclinas solas.
- Mayor uso de esquemas que contenían platino vs esquemas sin platino.
- Mayor realización de la BSGC.
- Mayor administración de RT adyuvante.
- Mayor uso de esquemas de HT con IA o que combinaban con IA vs TMX solo.

Tabla 115. Prueba U de *Mann-Whitney*. Relación con tiempo de evolución del estudio.

	N	Rango promedio	Suma de rangos	U de <i>Mann-Whitney</i>	p
QT, generación	561			81114,5	<0,001
Primera/Segunda	87	137,27	11942,50		
Tercera	474	307,38	145698,50		
Tipo de esquema	452				
A	36	99,38	3577,50	2911,500	<0,001
A y T	416	237,50	98800,50		
Tipo de esquema	563			7487,500	<0,001
Sin platinos	483	257,50	124373,50		
Incluye platinos	80	429,91	34392,50		
Ganglio centinela	563			4780,500	<0,001
No realizado	450	236,12	106255,50		
Sí realizado	113	464,69	52510,50		
Rt adyuvante	563			14939,500	0,010
No realizada	75	237,19	17789,50		
Sí realizada	488	288,89	140976,50		
HT adyuvante	349			11967,500	0,001
TMX	195	159,37	31077,50		
IA/combinación con IA	154	194,79	29997,50		

4.9.2. Tratamientos recibidos según grupos periodo.

Mediante la prueba de χ^2 de Pearson se analizaron las diferencias entre las variables categóricas relacionadas con el tratamiento en función de los periodos. (Tabla 116).

- Entre las características relacionadas con el tratamiento quimioterápico que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función de los diferentes periodos estuvieron (fig. 82-87):
 - Las generaciones de QT y los diferentes esquemas de QT.
 - El uso de dosis densas.
 - La administración de un número de ciclos de QT mayor o igual a 6.
 - El uso de tratamientos antiHER2 en la enfermedad HER2+.
 - El uso de platinos en tumores TN.

- Entre las características relacionadas con el tratamiento quirúrgico que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función de los diferentes periodos estuvieron (Figs. 88-90):
 - El aumento del uso de la BSGC y por consecuente el menor número de LA.
 - El aumento de las cirugías conservadores frente a las mastectomías.

- Entre las características relacionadas con el tratamiento posquirúrgico que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función de los diferentes periodos estuvieron (Figs. 91 y 92):
 - La RT Adyuvante.
 - La HT Adyuvante que incluía un IA fue aumentando en el tiempo.

- En la Fig. 93 se representa gráficamente el año de aparición de las modalidades terapéuticas

Tabla 116. Características de los tratamientos recibidos en función de los diferentes periodos.

	Cohorte 1 (1997-2004)		Cohorte 2 (2005-2009)		Cohorte 3 (2010-2014)		Cohorte 4 (2015-2019)		p
n	112		126		147		178		
TRATAMIENTOS NEOADYUVANTES									
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
QTNA generación	<0,001								
Primera	24	(21,4)	0	(0)	3	(2,1)	3	(1,7)	
Segunda	32	(28,6)	9	(7,1)	8	(5,5)	7	(3,9)	
Tercera	56	(50)	117	(92,9)	134	(92,4)	168	(94,4)	
Esquema de QT	<0,001								
Antracilcinas	24	(21,4)	5	(4)	4	(2,7)	3	(1,7)	
A y T	82	(73,2)	109	(86,5)	118	(80,3)	107	(60,1)	
A seguido de TP	0	(0)	1	(0,8)	1	(0,7)	26	(14,6)	
TP	0	(0)	7	(5,6)	10	(6,8)	35	(19,7)	
Otros	6	(5,4)	4	(3,2)	14	(9,5)	7	(3,9)	
Dosis densas	<0,001								
Sí	16	(14,3)	48	(38,1)	14	(9,5)	89	(50)	
No	96	(85,7)	78	(61,9)	133	(90,5)	89	(50)	
Número ciclos	<0,001								
<6	53	(47,3)	5	(4%)	11	(7,5%)	13	(7,3%)	
≥6	59	(52,7%)	121	(96%)	136	(92,5%)	165	(92,7%)	
Tto Anti-HER2 en HER2+	<0,001								
Trastuzumab-Pertuzumab	0	(0)	0	(0)	0	(0)	42	(72)	
Solo Trastuzumab	0	(0)	23	(82,1)	100	(100)	17	(28,3)	
Ninguno	27	(100)	5	(17,9)	0	(0)	1	(1,7)	
Uso de platinos en TN	<0,001								
Sí	0	(0)	4	(13,3)	3	(11,5)	33	(66)	
No	20	(100)	26	(86,7)	23	(88,5)	17	(34)	

	Cohorte 1 (1997-2004)		Cohorte 2 (2005-2009)		Cohorte 3 (2010-2014)		Cohorte 4 (2015-2019)		p
n	112		126		147		178		
TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS									
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Biopsia de ganglio centinela									
Pre-QT	0	(0)	1	(0,8)	10	(6,8)	3	(1,7)	0,001
Post-QT	0	(0)	0	(0)	4	(2,7)	95	(53,4)	<0,001
Tipo de cirugía mamaria	0,015								
Tumorectomía	25	(22,3)	48	(38,1)	49	(33,3)	71	(39,9)	
Mastectomía	87	(77,7)	78	(61,9)	98	(66,7)	107	(60,1)	
Tipo de cirugía axilar									
Linfadenectomía	112	(100)	126	(100)	135	(91,8)	98	(55,1)	<0,001
RADIOTERAPIA ADYUVANTE									
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Radioterapia adyuvante	<0,001								
No	25	(22,3)	24	(19)	4	(2,7)	22	(12,4)	
Mama o pared torácica	9	(8)	6	(4,8)	12	(8,2)	32	(18)	
Mama o pared torácica + axila y/o fosa SCV	78	(69,6)	96	(76,2)	131	(89,1)	124	(69,7)	
HORMONOTERAPIA ADYUVANTE									
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Hormonoterapia en RE+	<0,001								
TMX	51	(75)	49	(59)	47	(49)	48	(45,7)	
AI	5	(7,4)	20	(24,1)	27	(28,1)	53	(50,5)	
TMX - AI	11	(16,2)	11	(13,3)	18	(18,8)	2	(1,9)	
IA - TMX	1	(1,5)	2	(2,4)	3	(3,1)	1	(1)	
Ninguno	0	(0)	1	(1,2)	1	(1)	1	(1)	

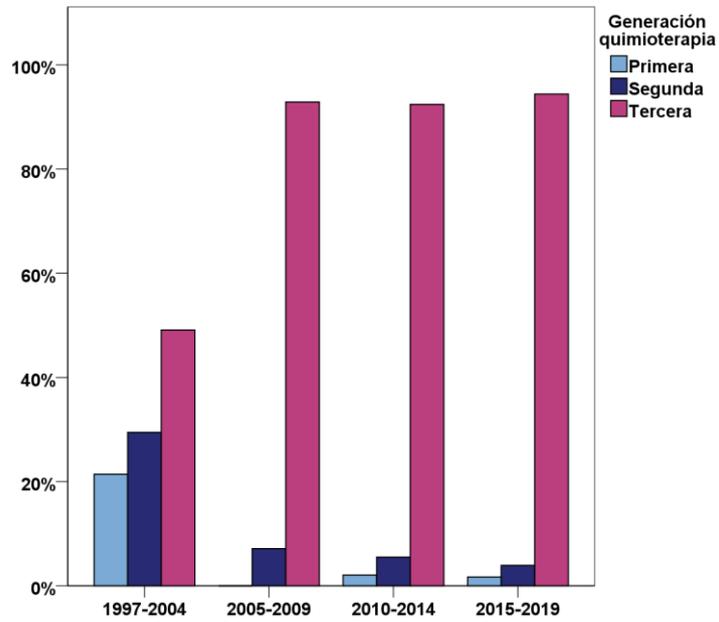


Fig. 82. Generación de quimioterapia.

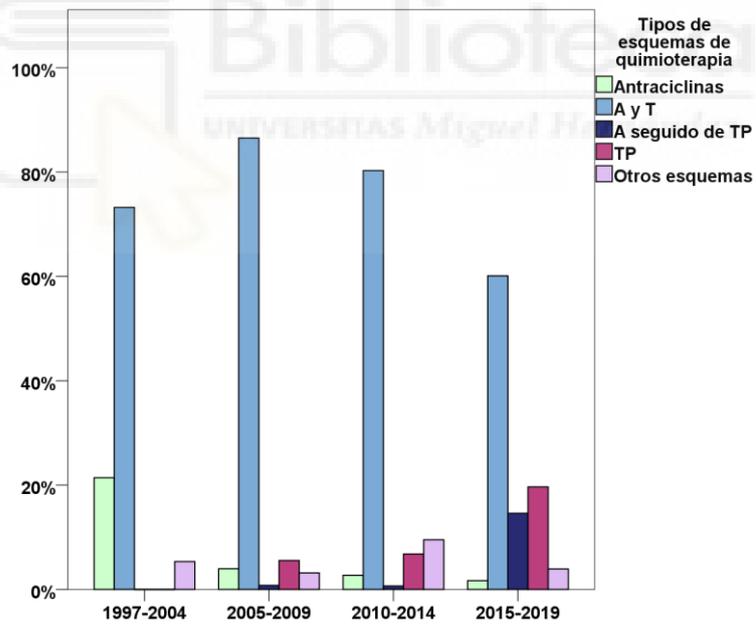


Fig. 83. Esquemas de quimioterapia.

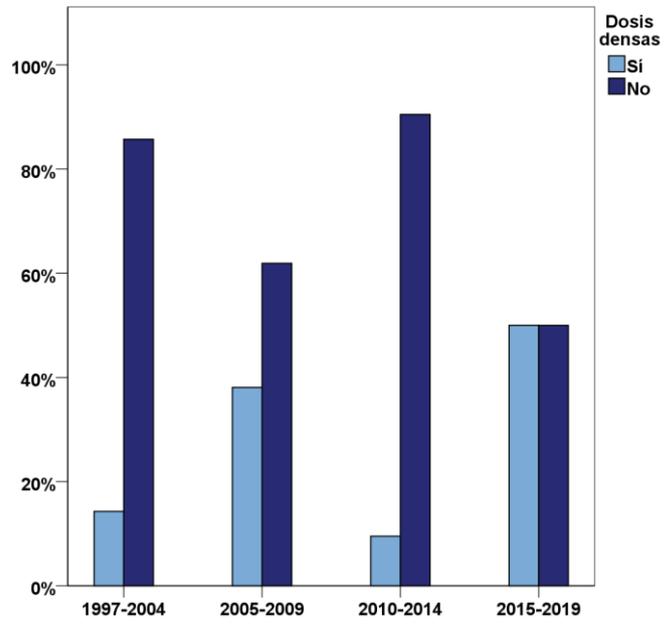


Fig. 84. Dosis densas.

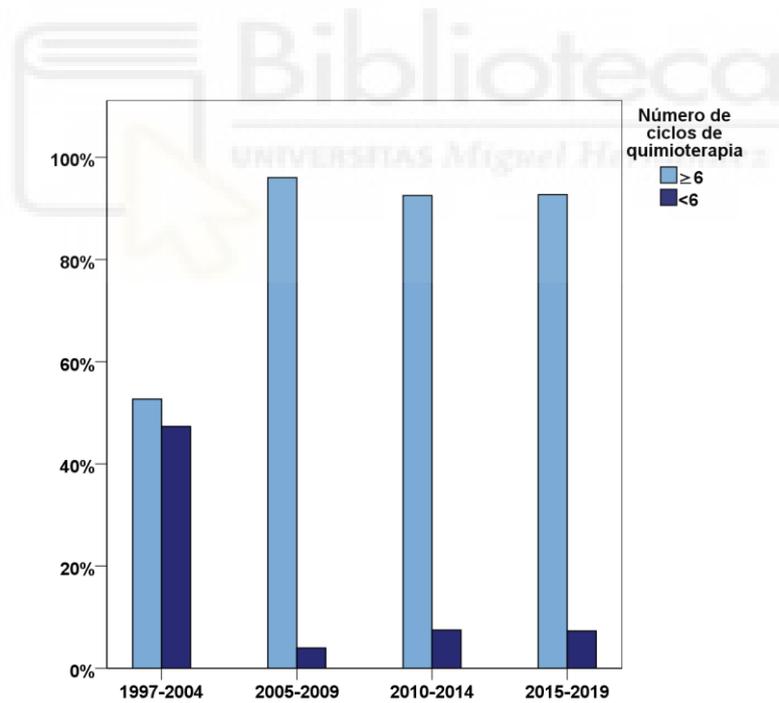


Fig. 85. Número de ciclos de quimioterapia.

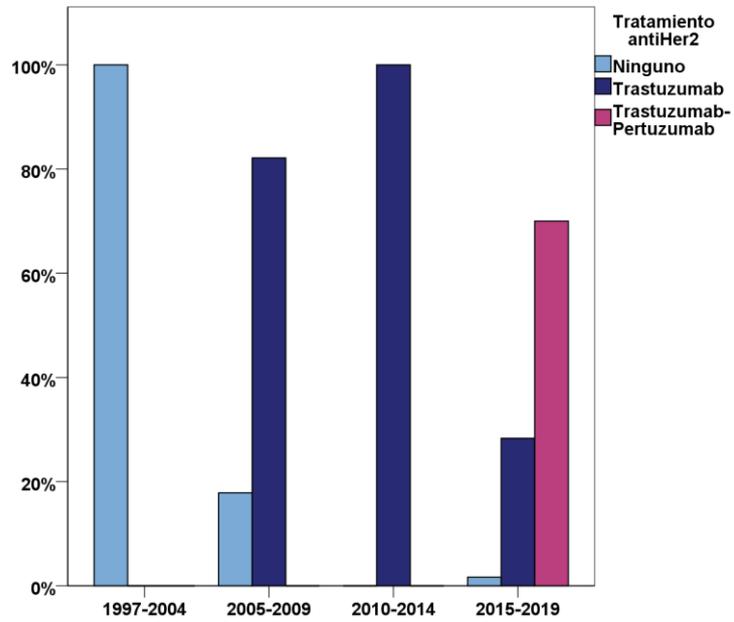


Fig. 86. Tratamiento antiHER2 en tumores HER2+.

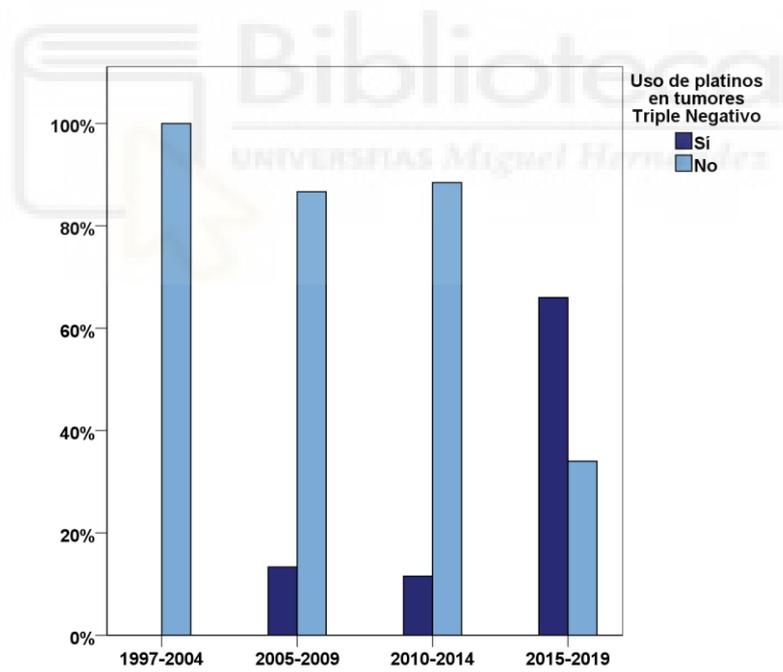


Fig. 87. Uso de platinos en tumores triple negativo.

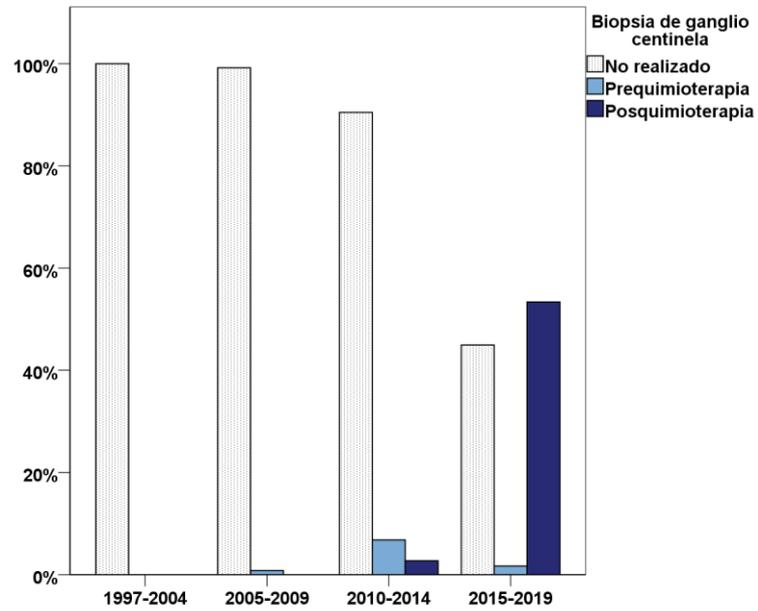


Fig. 88. Biopsia del ganglio centinela.

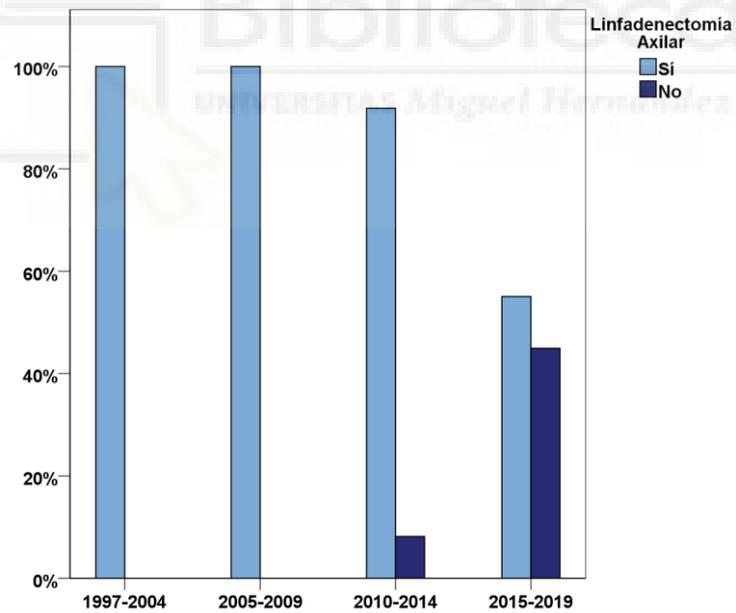


Fig. 89. Linfadenectomía axilar.

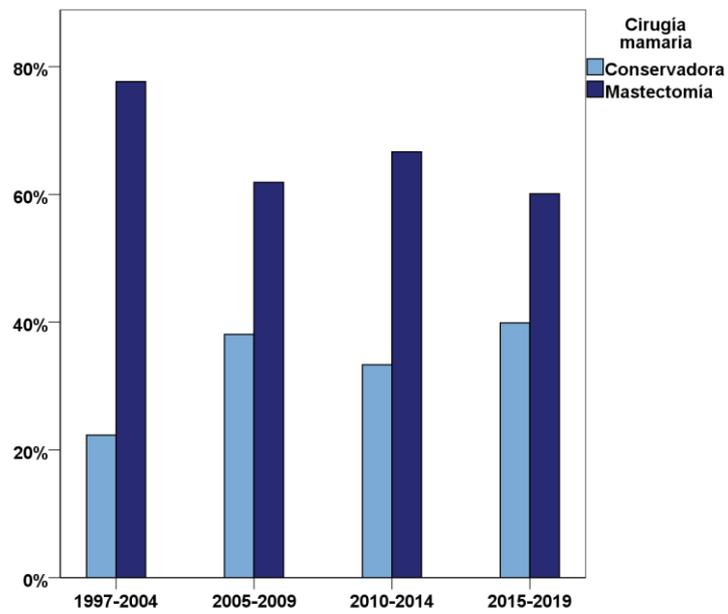


Fig. 90. Tipo de cirugía mamaria.

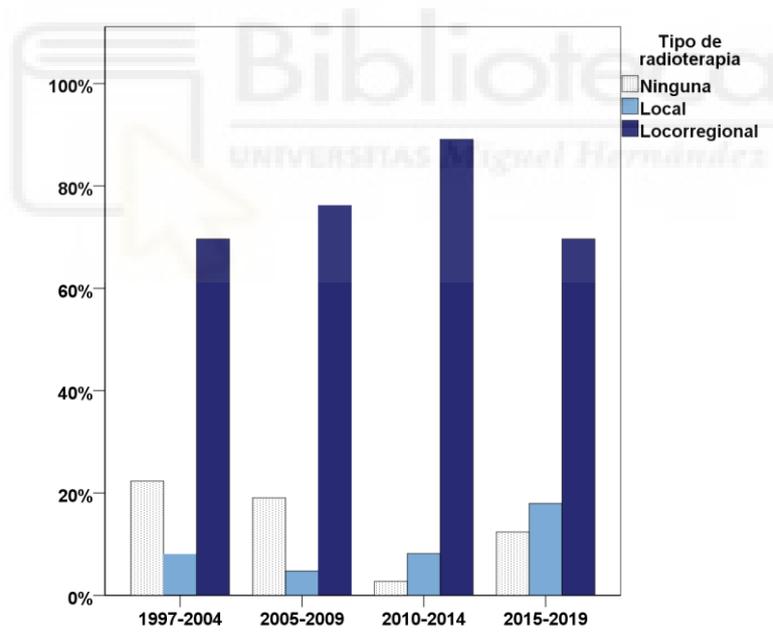


Fig. 91. Radioterapia Adyuvante.

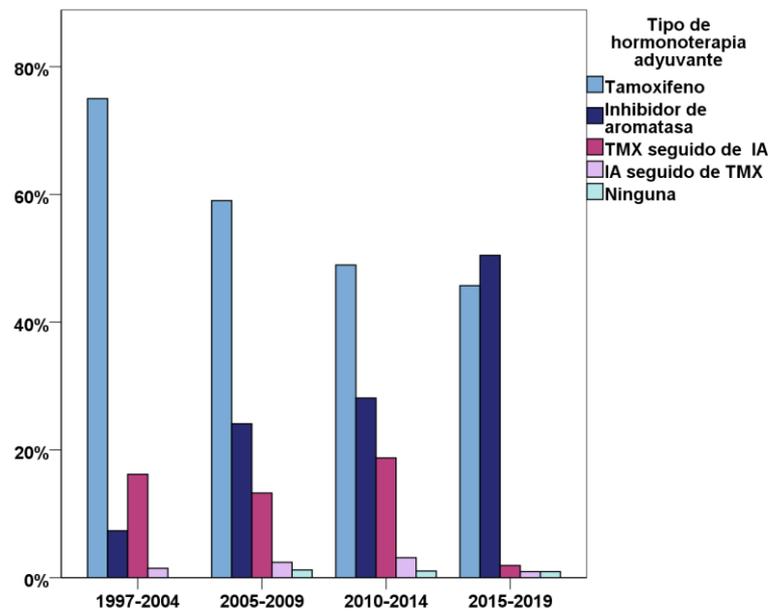


Fig. 92. Hormonoterapia adyuvante.



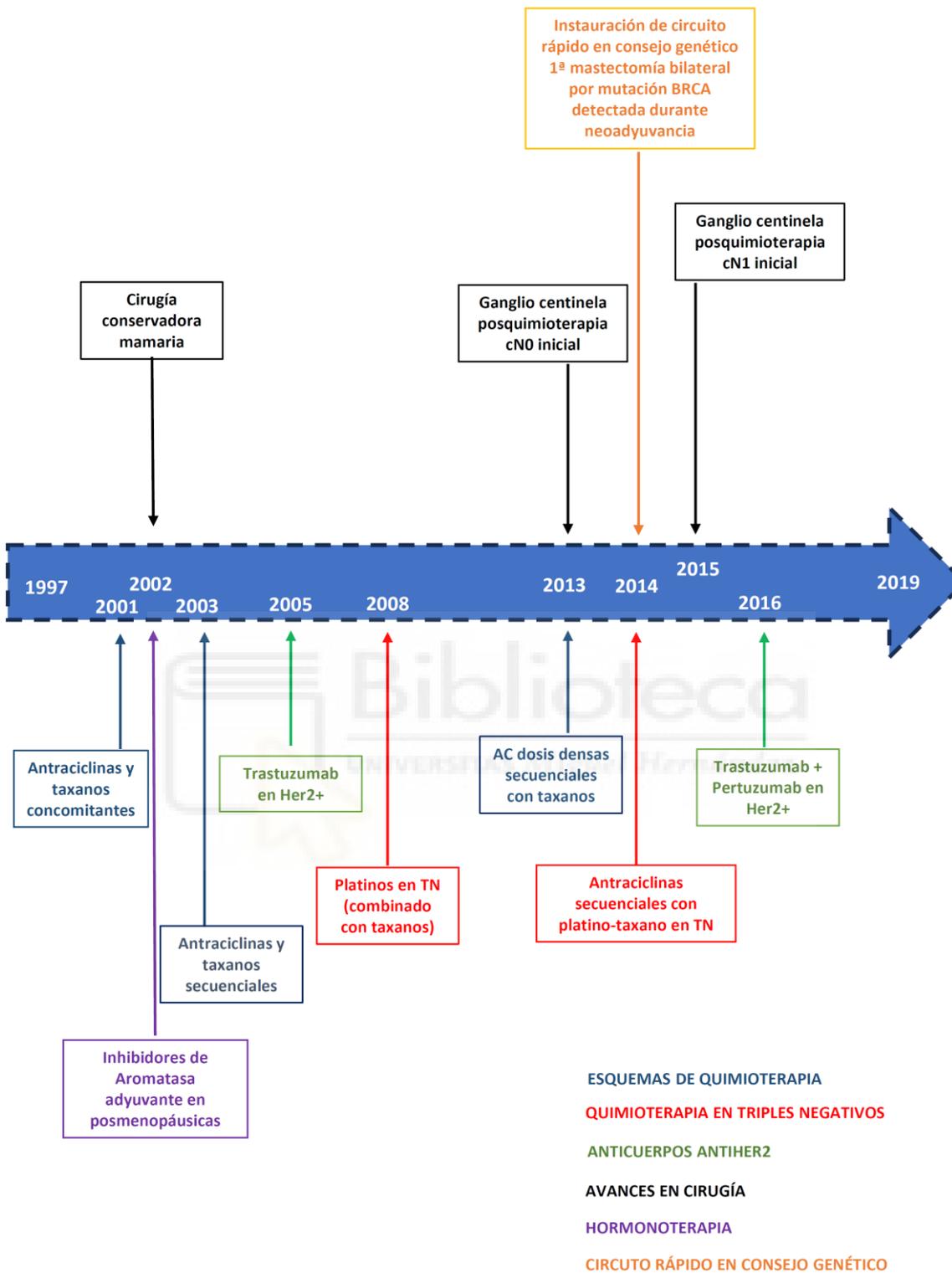


Fig. 93. Año de aparición de las modalidades terapéuticas

5. DISCUSION.

Los resultados principales del estudio indican que el pronóstico de nuestras pacientes con carcinoma de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante ha evolucionado favorablemente.

Se trata del primer estudio con pacientes diagnosticadas de CM a lo largo de más de 20 años de evolución y con una amplia mediana de seguimiento que integre en su análisis de eficacia la evolución temporal de la respuesta patológica y de la supervivencia en una única institución. La mayoría de los estudios publicados son series retrospectivas de diferentes instituciones donde se ha comparado el uso de la QT neoadyuvante frente adyuvante, estudios de neoadyuvancia donde solo han analizado la RCp o bien metaanálisis de ensayos clínicos donde se ha correlacionado la RCp con la supervivencia. Pero dichos estudios no han analizado la evolución del pronóstico de las pacientes con el paso del tiempo, tanto en RCp como en supervivencia, y no han descrito cómo las características de las pacientes y los tratamientos han evolucionado en el tiempo. ^{195,236,252,253,279-284}

5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

En nuestro estudio la mediana de edad fue de 48 años y el 60% eran pre o perimenopáusicas al diagnóstico, lo que representaba una población relativamente joven con CM.

El grado y perfil inmunohistoquímico de nuestra serie, 63% RE+, 47% RP+, 29% HER2+ y 68% Grado III fueron muy similares a una larga serie de pacientes (n= 14783) tratadas con QT neoadyuvante en 104 unidades de mama de hospitales alemanes entre 2008 y 2017 (55% RE+, 46% RP+, 30% HER2+, 55% Grado III). Sin embargo, los datos contrastan con la serie de pacientes tratadas con QT adyuvante en los mismos centros (n= 29982) siendo 75% RE+, 65% RP+, 19% HER2+ y 41% Grado III. ²⁵³

En otro estudio con 5703 pacientes, también provenientes de centros alemanes, que compararon las características de las pacientes que recibieron QT adyuvante vs neoadyuvante también se objetivaron resultados similares. Los pacientes de la cohorte neoadyuvante tendían a ser más jóvenes (mediana de edad de 49 vs 54 años), tenían una mayor proporción de tumores G3 (53 vs 41 %) y tenían con mayor frecuencia tumores con un Ki-67 ≥ 14 % (78 vs 65 %) que los pacientes que recibieron QT adyuvante. Como era de esperar, la distribución del tamaño del tumor después de la QT neoadyuvante mostró un cambio hacia tumores más pequeños con un

porcentaje relevante de estadio ypT0 (29 %) y proporciones más bajas de tumores ypT1 y ypT2 (38 vs 47 % y 19 vs 41 %, respectivamente). En la cohorte neoadyuvante, el 58 % de los tumores eran un RE+HER2-, 16 % HER2+ , y 26 % TN en comparación con la cohorte de adyuvancia con 69 % HR+HER2-, 14 % HER2+, y 17 % TN.²⁵²

En cuanto a los tumores RE+HER2-, en nuestro estudio el 19% fueron categorizados Luminal A y 81% Luminal B mediante inmunohistoquímica, contrastando significativamente con datos publicados de otras grandes series de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama independientemente del tratamiento aplicado, con 42,9% Luminales A y 57.1% Luminales B.

Globalmente, los datos reflejan en la neoadyuvancia una población con tumores más agresivos y quimiosensibles que en la adyuvancia.^{87,253,283,285}

El número de pacientes tratadas con QT neoadyuvante en nuestro centro aumentó de forma estadísticamente significativa a lo largo del seguimiento. Solo 5 pacientes fueron tratadas en 1997 mientras que en el año 2018 fueron 47. A pesar de no haberse realizado una comparación directa con el número de pacientes tratadas con QT adyuvante en nuestro hospital, es lógico deducir que la neoadyuvancia ha ganado terreno a la adyuvancia, ya que la población atendida en nuestro departamento no ha variado significativamente con el transcurso del tiempo. Dicha tendencia a utilizar más la neoadyuvancia *versus* la adyuvancia se ha confirmado previamente en diferentes estudios retrospectivos.^{252,253,279,283-288}

5.2. RESPUESTA PATOLÓGICA Y SUPERVIVENCIA DEL GLOBAL DE PACIENTES.

El 22,4% de las pacientes (126) obtuvieron una RCp (ypT0/is ypN0) durante el periodo de nuestro estudio de 1997 a 2019. Los resultados son ligeramente mejores que los publicados en los metaanálisis de Cortázar (18% RCp) y Berruti (16% RCp). Las diferencias son probablemente debidas a que ambos metaanálisis incluyeron resultados de ensayos clínicos de pacientes diagnosticadas en periodos más antiguos, de 1990 a 2011 y de 1990 a 2009 respectivamente.^{195,281}. Por otra parte, una larga serie de casos publicada de 55 centros alemanes, con 10404 pacientes diagnosticadas entre 2007 y 2018, obtuvo una tasa de RCp de 29,4%, sensiblemente más alta que la nuestra. Igualmente, la RCp fue mayor, de 33.5%, en una serie retrospectiva de 789 del Royal Marsden Hospital con pacientes diagnosticadas entre 2013 y 2017. Otro estudio retrospectivo de pacientes diagnosticadas en Grecia entre 2008 y 2018 también evidenció una cifra mayor de RCp, del 42,4%. En general, los estudios más recientes tienden a tener tasas de RCp más altas por lo que deducimos una evolución favorable en el tiempo.^{279,289,290} (Tabla 117).

Tabla 117. Tasa de RCp en metaanálisis y en estudios retrospectivos de quimioterapia neoadyuvante con amplios periodos de tiempo.

Autor, año	tipo de estudio	Nº pacientes	Periodo	%RCp
Cortázar, 2014 ¹⁹⁵	Metaanálisis	11955	1990-2011	18%
Berruti, 2014 ²⁸¹	Metaanálisis	14641	1990-2009	16%
Puig, 2017 ²⁸⁵	Retrospectivo multicéntrico	23165	2004-2012	21%
Ortmann, 2022 ²⁷⁹	Retrospectivo multicéntrico	10372	2007-2018	29,4%
Papazisis, 2020 ²⁸⁹	Retrospectivo unicéntrico	203	2008-2018	42,4%
Battisti, 2020 ²⁹⁰	Retrospectivo unicéntrico	789	2013-2017	33,5%

En nuestro centro, la evaluación del grado de respuesta patológica se implementó de rutina desde el año 2005 usando el método de Miller-Payne, obteniendo datos de 401 pacientes, y el método Residual Cancer Burden desde el año 2008, obteniendo datos de 334 pacientes. Tan pronto estos métodos fueron publicados, Miller-Payne en 2003 y Residual Cancer Burden en 2007, fueron adoptados por nuestro servicio de anatomía patológica aumentando la calidad y comparabilidad de la evaluación de la respuesta patológica de nuestra serie.^{199,200}

La mediana de seguimiento de nuestra serie fue de 84,84 meses (7,07 años). Se consideraron eventos para SLE a las recidivas locales, regionales y a distancia, y a los exitus por otras causas, segundas neoplasias de mama contralateral invasiva y segundos tumores malignos infiltrantes no mama. En el periodo de estudio, hubo un total de 221 eventos para SLE (39,3%), destacando en primer lugar las recidivas de enfermedad a distancia, correspondiendo a un total de 71,9%. La mediana del tiempo de aparición del evento recidiva a distancia fue de 33,79 meses (2,82 años), lo que demuestra que nuestra mediana de seguimiento del estudio de más de 7 años ha sido suficientemente amplia para evaluar adecuadamente la SLE de nuestras pacientes. Por otra parte, como era de esperar, la mediana del tiempo de aparición de las segundas neoplasias de mama contralateral, 8,14 años, y segundos tumores malignos no mama, 7,27 años, fueron ampliamente superiores a las recidivas locales, regionales y a distancia. Dichas medianas, ampliamente superiores a 5 años justifican el seguimiento a largo plazo de nuestras pacientes. En nuestro centro, el seguimiento mínimo realizado en las consultas externas de Oncología Médica es de 10 años, procediéndose posteriormente, de forma individualizada, al alta de nuestro servicio para continuar los controles en Atención Primaria.

Las localizaciones principalmente afectas como primer evento de recidiva a distancia fueron las metástasis hepáticas, 25,7%, y óseas, 22,2%. Dichos resultados son concordantes con los datos publicados en la literatura científica, siendo en global el hueso y el hígado los lugares más frecuentemente afectos por las metástasis a distancia²⁹¹

5.3. RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA PATOLÓGICA Y SUPERVIVENCIA.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar el pronóstico de nuestras pacientes tratadas con QT neoadyuvante en términos de respuesta patológica y de supervivencia a lo largo del tiempo.

Dado que el resultado de nuestras pacientes se evaluó mediante la respuesta patológica y la supervivencia, se decidió en primer lugar analizar si existía una relación directa entre la respuesta a la QT y la supervivencia de nuestras pacientes. Por lo que se decidió analizar el impacto de la RCp y de los grados de respuesta MP y RCB en la SLE y SLED.

La relación entre la RCp en la SLE y SLED fue estadísticamente significativa, demostrándose así que las pacientes que alcanzaron la RCp obtuvieron un mejor pronóstico. Los resultados son concordantes con los metaanálisis publicados.^{195,236,281}

Igualmente, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos tanto para SLE como SLED en función de los grados de respuesta Miller-Payne y Residual Cancer Burden. A peor respuesta patológica (grado más bajo por Miller-Payne y más alto por Residual Cancer Burden), mayor *HR* para evento tanto para SLE como SLED, demostrándose así un peor pronóstico en aquellas pacientes que han respondido menos entre aquellas que no han obtenido una RCp. De especial interés es el mal pronóstico objetivado en las pacientes que obtuvieron una respuesta patológica RCB-III, con un *HR* de 7,38 y de 11,55 para SLE y SLED respectivamente.

Posteriormente se realizó un análisis comparativo de ambas escalas de respuesta patológica con la SLE. Al integrar ambos sistemas de clasificación de respuesta, solo retuvieron la significación RCB-II (*HR* 2,52 ; $p=0,004$) y RCB-III (*HR* 6,57 ; $p < 0,001$), demostrándose que el método RCB es un sistema que clasifica mejor el pronóstico de nuestras pacientes que MP. Dichos resultados eran previsibles ya que RCB aporta resultados más completos al integrar también la información de la respuesta a nivel ganglionar axilar.^{199,200}

5.4. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA.

Dada la relación existente entre la RCp y supervivencia de nuestras pacientes, el siguiente paso fue determinar qué factores fueron predictivos de RCp.

Entre las variables cualitativas que fueron significativas para RCp estuvieron la edad joven, la histología ductal, el alto grado histológico, el alto índice de proliferación Ki67, la alta expresión de p53, la sobreexpresión o amplificación de HER2, la positividad de CK5/6, el menor tamaño tumoral, la menor afectación de carga tumoral axilar, la negatividad del RE y de RP y los subtipos distintos al RE+HER2-. Igualmente, impactó en la RCp el número de ciclos de QT, los esquemas de QT con antraciclinas seguido de taxanos y platinos y en la enfermedad HER2+, la adición de tratamiento antiHER2.

Sin embargo, en el análisis multivariante solo retuvieron la significación: la edad menor de 50 años, una baja carga tumoral ganglionar axilar, el alto grado histológico, la negatividad para RP, la sobreexpresión o amplificación de HER2 y el número de ciclos de QT igual o mayor a 6.

Entre las variables cuantitativas que alcanzaron significación estadística para RCp estuvieron la menor edad, el menor tamaño tumoral, la menor expresión del RE, de RP y de RA, y la mayor expresión del índice de proliferación Ki67, de p53 y de la citoqueratina CK5/6.

Nuestros resultados confirman que tratar tumores con características biológicas más agresivas (alto grado, alta proliferación, sobreexpresión de HER2, negatividad de receptores hormonales), con menor carga tumoral (menor tamaño y carga axilar) y con tratamientos más completos (antraciclinas, taxanos y platinos y la adición de tratamientos antiHER2 en la enfermedad HER2+) y con un número mínimo de 6 ciclos de QT, obtiene mayores posibilidades de RCp.

En nuestro estudio, la edad fue factor predictivo de RCp analizado tanto de forma cualitativa mediante categorías como de forma cuantitativa continua. La edad generalmente se relaciona con otros factores que podrían influenciar en la capacidad de obtener una RCp, como es la asociación de edad joven y alto grado histológico, negatividad para receptor de estrógeno, la sobreexpresión o amplificación de HER2 o la posibilidad de administrar un mayor número de ciclos de QT. Debido a ello es común que la edad pierda la significación en el análisis multivariante, sin embargo, al igual que en el estudio de Chou *et al.* la edad se mantuvo como factor predictivo en nuestro estudio.²⁹²

5.5. FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA.

Entre las variables que se relacionaron estadísticamente con supervivencia estuvieron el tamaño, la afectación ganglionar axilar y por ende el estadio clínico, el uso de QT de tercera generación, esquemas de QT basados en antraciclinas y taxanos vs solo antraciclinas, el número de ciclos de QT (mayor o igual a 6), la adición de tratamientos antiHER2 en los tumores HER2+ y la administración de platinos en tumores TN. Por supuesto, de acuerdo con lo comentado previamente, el obtener una RCp y un mejor grado de respuesta patológica en aquellas que no obtuvieron RCp también se relacionó con un aumento de la supervivencia. Por otra parte, en aquellas que no obtuvieron una RCp, la presencia en la pieza quirúrgica de invasión linfovascular, perineural, alto grado, alto índice Ki67 y/o extensión extracapsular se relacionó con un mal pronóstico. Entre las variables de tratamiento tras la cirugía solo la administración de RT obtuvo significación.

Entre las variables clínicas al diagnóstico y de tratamiento neoadyuvante, en el análisis multivariante, solo el tamaño tumoral y la afectación ganglionar axilar al diagnóstico retuvieron la significación estadística, reflejando la importancia del estadio clínico en el pronóstico de nuestras pacientes.

En el análisis específico para tumores HER2+, la adición de tratamientos antiHER2 (trastuzumab o trastuzumab-pertuzumab) rozó la significación estadística para SLE con HR 0,535 ($p=0,053$) y HR 0,425 ($p=0,052$) respectivamente, mientras que el tamaño tumoral y la afectación ganglionar perdieron la significación. La tendencia fue claramente favorable a mejor pronóstico con la incorporación de estos nuevos tratamientos antidiana, y la no consecución de resultados significativos podría estar influenciada por el número de pacientes.

Por otra parte, en el análisis específico para tumores TN, la adición de QT basada en platinos mantuvo la significación pronóstica, al igual que la alta carga tumoral axilar cN2/3.

Finalmente, el análisis de variables cuantitativas continuas que se relacionaron con la SLE demostró una asociación significativa con el tamaño tumoral, a menor tamaño mejor pronóstico y el porcentaje de expresión del receptor de andrógeno, a mayor expresión mejor pronóstico.

Deducimos de nuestro análisis que la estadificación clínica, mediante el tamaño tumoral cT y la afectación ganglionar cN, es la herramienta que mejor clasifica el pronóstico de nuestras pacientes.

De especial interés es la repercusión de la expresión del receptor de andrógeno medido en porcentaje en el pronóstico de nuestras pacientes. El Receptor de Andrógeno se determinó de forma rutinaria en nuestro centro desde el año 2010. Se conoce que el 95% de los tumores RE+ expresan el RA+, además de un porcentaje variable sensiblemente menor de tumores HER2+RE- y triples negativos, estos últimos generalmente con diferenciaciones histológicas que comportan una evolución pronóstica más favorable.²⁷²

5.6. EVOLUCIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN EL TIEMPO.

Para analizar la evolución de la tasa de RCp se dividió la muestra en 4 cohortes temporales: C1: 1997-2004, C2 2005-2009, C3 2010-2014 y C4 2015-2019. Tomando como referencia el periodo C1, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas con mayores tasas de RCp a favor de C2, C3 y C4. La Odds Ratio para RCp aumentó con los periodos excepto para C4 vs C3, si bien es cierto que los intervalos de confianza para RCp en C3 y C4 se solaparon ampliamente.

Se analizó la relación de la obtención de la RCp con el periodo de tiempo de estudio observándose que a medida que se avanzaba en los años comprendidos en el periodo de estudio, aumentaba la probabilidad de alcanzar una RCp. Este dato resultó particularmente interesante por la originalidad del análisis estadístico. De esta forma, se demostró en nuestra serie, que conforme se fue avanzando en el periodo de tiempo, las pacientes fueron obteniendo mayores tasas de RCp. Lo que significaría que la evolución en el tiempo de la tasa de RCp ha ido mejorando.

Son muy escasos los estudios que han analizado la evolución de la RCp a lo largo del tiempo. Y aquellos estudios en los que se ha determinado, la evolución de la RCp nunca fue uno de los objetivos primarios. Solo se comunicaron resultados en % de RCp, y aunque es obvio, que amplias diferencias en los % fueron clínicamente relevantes, no se analizaron estadísticamente, al contrario que en nuestro caso.^{252,253,279,290} (Tabla 118).

Por otra parte, en nuestro estudio, se analizaron las diferencias en los grados de respuesta patológica según los grupos periodo. Previamente ya se ha comentado que no hubo mayor tasa de RCp en C4 que en C3, sin embargo, en el análisis de los grados de respuesta según periodos sí que se objetivó que la calidad de la respuesta en C4 fue mejor. Efectivamente, mediante el método de Miller-Payne, juntando la respuesta completa y la casi completa (MP G5 y G4), se demostró que los resultados fueron mejores en C4 que en C3. Por lo que la tendencia en función de los periodos fue obtener una mejor calidad de la respuesta patológica.

Tabla 118. Estudios retrospectivos que han evaluado la evolución de la RCp a lo largo de amplios periodos.

Autor, año	País	n	Periodo	%RCp global	%RCp inicial	%RCp final
Hennigs, 2016 ²⁵²	Alemania	817	2003-2014	NC	12%	35%
Riedel, 2020 ²⁵³	Alemania	14783	2008-2017	NC	15%	34,2%
Battisti, 2020 ²⁹⁰	Inglaterra	789	2013-2017	33,5%	32,9%	33,1%
Ortmann, 2022 ²⁷⁹	Alemania	10372	2007-2018	29,4%	5-28%	17-60%

NC: no comunicado

5.7. EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN EL TIEMPO.

No existen estudios publicados de largas series de pacientes tratadas con QT neoadyuvante que hayan analizado la supervivencia en función del tiempo de evolución, en parte debido a que requieren largas medianas de seguimiento como es el caso de nuestro estudio.

Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en SLE para los diferentes periodos. Teniendo de referencia el grupo C1, los demás periodos obtuvieron un *HR* menor de forma progresiva, demostrándose así, de forma evolutiva en el tiempo, que el riesgo de evento para SLE disminuyó. Hay que recordar que la mayoría de los eventos fueron recidivas a distancia, que estas recidivas ocurrieron con una mediana menor de 3 años y que la mediana de seguimiento del último periodo C4 fue de 5 años, suficiente para evaluar adecuadamente los eventos. Evidentemente, los resultados fueron también estadísticamente significativos para SLED. Por lo tanto, en el análisis basado por periodos de nuestra cohorte, podemos afirmar que el pronóstico de nuestras pacientes ha mejorado evolutivamente en el tiempo.

5.8. CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES A LO LARGO DEL TIEMPO.

Las características de las pacientes seleccionadas en nuestro centro para QT neoadyuvante fueron evolucionando con el tiempo. Efectivamente, se objetivó que evolutivamente los estudios genéticos se determinaron más frecuentemente y que los carcinomas lobulillares, los tumores cT3-T4 y el estadio III, los tumores con un bajo índice de proliferación, los tumores con

RA+ y el subtipo RE+HER2- disminuyeron con el tiempo. Los resultados demuestran que con el tiempo se ha seleccionado a las pacientes con tumores más pequeños y con menor carga axilar y tumores más quimiosensibles con mayores posibilidades de obtener una RCp. Por tanto, se demostró, con el paso del tiempo, que hemos cambiado nuestra forma de seleccionar a la paciente candidata, ha existido un aprendizaje evolutivo desde el comité con el fin de garantizar un mayor éxito en cuanto a respuesta patológica de nuestras pacientes.

Los cambios en la selección de la paciente candidata son el reflejo de la evolución de las indicaciones de la QT neoadyuvante a lo largo del tiempo, que se han ido aplicando en nuestro comité de patología mamaria. La tendencia es clara con la selección de tumores más quimiosensibles y en estadios más precoces. Es obvio que dicha evolución ha favorecido la obtención de resultados más favorables en términos de respuesta patológica y supervivencia.

5.9. CAMBIOS EN LOS TRATAMIENTOS APLICADOS A LO LARGO DEL TIEMPO.

Al igual que las características de nuestras pacientes evolucionaron con el tiempo, también existió un cambio en los tratamientos aplicados. Evidentemente, durante un periodo tan extenso de más de 20 años, la aparición de innovaciones terapéuticas ha debido de tener un papel relevante en la evolución de nuestras pacientes. Efectivamente, con el tiempo, se objetivó un mayor uso de QT de tercera generación, de esquemas con antraciclina y taxanos, de tratamientos antiHER2 en tumores HER2+, de esquemas con platinos en tumores TN, mayor realización de la BSGC, mayor administración de RT adyuvante y mayor uso de esquemas de HT adyuvante que incluían un inhibidor de aromatasa. Es evidente que las innovaciones fueron incorporadas progresivamente en el arsenal terapéutico, y que dichas introducciones han ido mejorando los resultados de nuestras pacientes tratadas con QT neoadyuvante en términos de eficacia medida en respuesta patológica y supervivencia. Igualmente, es de destacar que estrategias como el uso cada vez mayor de la BSGC posquimioterapia, ha reducido el número de linfadenectomías axilares, por ende, contribuyendo a una mejoría de la calidad de vida de nuestras pacientes en el medio y largo plazo, sin menoscabo en la eficacia de la neoadyuvancia.

6. CONCLUSIONES.

6.1. CONCLUSIÓN GENERAL.

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital General Universitario de Alicante ha mejorado en términos de respuesta patológica y supervivencia a lo largo de un periodo de más de 20 años, debido a una mejora del perfil de la paciente candidata y a la introducción de nuevas terapias.

6.2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS.

La respuesta completa patológica y los grados de respuesta *Miller-Payne* y *Residual Cancer Burden* se relacionaron con la supervivencia libre de evento y de enfermedad a distancia.

La menor edad, la baja carga tumoral axilar, el alto grado histológico, la negatividad para el receptor de estrógeno, progesterona y andrógenos, la sobreexpresión o amplificación de HER2, el alto índice de proliferación Ki67, la expresión de p53 y CK5/6 y un número de ciclos de quimioterapia igual o mayor a 6 fueron factores predictivos de respuesta completa patológica.

La estadificación clínica, mediante el tamaño tumoral y la afectación ganglionar, es la herramienta que mejor clasificó el pronóstico de nuestras pacientes. Otros factores con repercusión en el pronóstico fueron la aplicación de tratamientos basados en antraciclinas y taxanos, la administración de 6 o más ciclos de quimioterapia, el uso de tratamientos antiHER2 en tumores HER2+ y platinos en triple negativo.

La tasa de respuesta completa patológica evolucionó favorablemente en el tiempo. Igualmente, la calidad de la respuesta medida mediante la escala de Miller-Payne evolucionó positivamente en el tiempo.

El pronóstico de nuestras pacientes en términos de supervivencia libre de evento y supervivencia libre de enfermedad a distancia mejoró progresivamente en el tiempo.

Existió un cambio progresivo y significativo en el tiempo de las características de las pacientes seleccionadas para neoadyuvancia, con tendencia a tratar tumores más pequeños y con menor carga axilar y con criterios de mayor quimiosensibilidad.

Los tratamientos aplicados evolucionaron en el tiempo, con un mayor uso de esquemas basados en antraciclinas y taxanos, de tratamientos antiHER2 en tumores HER2+, uso de platinos en triple

negativos, mayor realización de la técnica de la biopsia de ganglio centinela y mayor uso de adyuvancia con radioterapia y hormonoterapia basada en inhibidores de la aromatasa.

La mejoría de los resultados medidos en el tiempo es consecuencia de un adecuado y evolutivo manejo de selección de la paciente y del tratamiento indicado desde el comité multidisciplinar de patología mamaria del Hospital General Universitario de Alicante.



7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.

7.1. LIMITACIONES.

Se trata de un estudio de carácter retrospectivo. Dado el amplio periodo estudiado de más de 20 años hacía inviable en términos de recursos, plantear un estudio prospectivo.

El aspecto retrospectivo del estudio puede conllevar el sesgo de selección y la mala clasificación o sesgo de la información, pero se acredita que en este caso el sesgo de selección tuvo bajas probabilidades de ocurrir, ya que toda paciente diagnosticada y tratada en nuestro centro fue registrada y codificada por diagnóstico en nuestro programa de asistencia clínica. Además, el seguimiento de nuestras pacientes fue prolongado, ya que habitualmente no se proceden al alta de la consulta de oncología médica hasta un mínimo de 10 años.

Se trata de un estudio de una única institución, lo que ha podido limitar el número y variabilidad de pacientes.

No hay análisis de la calidad de vida de nuestras pacientes, lo que contribuiría a mejorar la calidad de nuestros resultados.

7.2. FORTALEZAS.

La singularidad en el análisis de la variable tiempo de estudio no se ha determinado en los demás trabajos publicados con similares objetivos.

El amplio periodo de evolución de más de 20 años nos ha permitido caracterizar los cambios introducidos con la aparición de las innovaciones terapéuticas desarrolladas en las últimas 2 décadas.

La correlación entre la RCp con la supervivencia ha sido ampliamente confirmada en nuestra serie, lo que confirma la calidad de los datos y un adecuado seguimiento de nuestras pacientes.

La implementación precoz y de rutina de los grados de respuesta *Miller-Payne* y *Residual Cancer Burden* por parte de nuestro servicio de anatomía patológica nos ha permitido también evaluar la calidad de la respuesta con la supervivencia, y no limitarnos solo a la respuesta completa patológica.

La amplia mediana de seguimiento de nuestro estudio nos ha permitido evaluar y alcanzar diferencias estadísticamente significativas en supervivencia y no solo en tasa de respuesta completa patológica.

El estudio refleja el adecuado manejo de una modalidad de tratamiento multidisciplinar en constante evolución, consecuencia de las tomas de decisiones desde el comité de patología mamaria del Hospital General Universitario de Alicante.

8. RECOMENDACIONES FUTURAS.

Continuar el estudio mediante un registro ambispectivo, actualmente en curso en nuestro centro.

Recogida de muestras de sangre periférica de forma seriada y almacenadas en el biobanco de nuestro centro, antes del inicio de tratamiento, tras finalizar la quimioterapia neoadyuvante, tras la cirugía, al año de la cirugía y en el momento de la recidiva si la hubiese. Dicha recogida de las muestras se está efectuando a través del registro ambispectivo. Nos permitirá incluir análisis traslacionales en un futuro próximo.

Analizar la calidad de vida de forma prospectiva y seriada en el tiempo mediante cuestionarios validados. Labor actualmente implementada en el registro ambispectivo.

Analizar el impacto en la supervivencia con la incorporación de los nuevos tratamientos en neoadyuvancia (inmunoterapia en triples negativos) y adyuvancia en pacientes con enfermedad residual (capecitabina en triples negativos, T-DM1 en tumores HER2+).

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
2. Las cifras del cáncer en España 2023. [Internet]. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica); 2023. Available from: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. Beverly R, Volkar J. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: The Women’s Health Initiative. In: 50 Studies Every Obstetrician-Gynecologist Should Know. Oxford University Press; 2021. p. 262–6.
4. Breen N, Gentleman JF, Schiller JS. Update on mammography trends: Comparisons of rates in 2000, 2005, and 2008. *Cancer.* 2011 May 15;117(10):2209–18.
5. Glass AG, Lacey JV, Carreon JD, Hoover RN. Breast Cancer Incidence, 1980–2006: Combined Roles of Menopausal Hormone Therapy, Screening Mammography, and Estrogen Receptor Status. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007 Aug 1;99(15):1152–61.
6. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of Breast Cancer in the United States: Current and Future Trends. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2011 Sep 21;103(18):1397–402.
7. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet.* 2008 Feb;371(9612):569–78.
8. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, et al. Breast Tumor Characteristics as Predictors of Mammographic Detection: Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1999 Dec 1;91(23):2020–8.
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87–108.
10. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 May;30(5):781–7.
11. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004 Dec;6(6):229.
12. Jatoi I, Pinsky PF. Breast Cancer Screening Trials: Endpoints and Overdiagnosis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2021 Sep 4;113(9):1131–5.
13. Evans DGR. Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet.* 2002 Dec 1;39(12):865–71.
14. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science.* 2003 Oct 24;302(5645):643–6.

15. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* Penetrance. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1329–33.
16. Narod SA, Foulkes WD. *BRCA1* and *BRCA2*: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004 Sep;4(9):665–76.
17. Oldenburg RA, Kroeze-Jansema K, Kraan J, Morreau H, Klijn JGM, Hoogerbrugge N, et al. The CHEK2*1100delC variant acts as a breast cancer risk modifier in non-*BRCA1/BRCA2* multiple-case families. *Cancer Res*. 2003 Dec 1;63(23):8153–7.
18. Dawson SJ, Price MA, Jenkins MA, McKinley JM, Butow PN, McLachlan SA, et al. Cancer Risk Management Practices of Noncarriers Within *BRCA1/2* Mutation-Positive Families in the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research Into Familial Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):225–32.
19. Castellanos E, Gel B, Rosas I, Tornero E, Santín S, Pluvinet R, et al. A comprehensive custom panel design for routine hereditary cancer testing: preserving control, improving diagnostics and revealing a complex variation landscape. *Sci Rep*. 2017 Jan 4;7(1):39348.
20. Schroeder C, Faust U, Sturm M, Hackmann K, Grundmann K, Harmuth F, et al. HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jul;152(1):129–36.
21. Guía de práctica clínica en cáncer hereditario de la Comunitat Valenciana. Tercera edición. Servicio de promoción de la salud y prevención en el entorno sanitario. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública Generalitat, 2017 [Internet]. 2017. Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_563_Cancer_Hereditario_Comunitat_Valenciana_2017.pdf
22. the SEOM Hereditary Cancer Working Group, González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):193–200.
23. Bernstein L, Ross RK. Endogenous Hormones and Breast Cancer Risk. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):48–65.
24. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1972 Mar;48(3):605–13.
25. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive Risk Factors in a Prospective Study of Breast Cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994 Apr 15;139(8):819–35.
26. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial: *Obstet Gynecol Surv*. 2003 Nov;58(11):735–7.
27. Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis: *Menopause*. 2005 Nov;12(6):668–78.

28. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and Breast Cancer: Review of Epidemiologic and Experimental Evidence and Potential Mechanisms. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2143.
29. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary Fat Reduction and Breast Cancer Outcome: Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006 Dec 20;98(24):1767–76.
30. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006 Feb 8;295(6):629.
31. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev*. 2010 Jun;23(1):169–79.
32. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, et al. Influence of a Diet Very High in Vegetables, Fruit, and Fiber and Low in Fat on Prognosis Following Treatment for Breast Cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Randomized Trial. *JAMA*. 2007 Jul 18;298(3):289.
33. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater Survival After Breast Cancer in Physically Active Women With High Vegetable-Fruit Intake Regardless of Obesity. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2345–51.
34. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control CCC*. 2002 Oct;13(8):741–51.
35. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1998 Dec;122(12):1053–5.
36. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146–51.
37. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):227–36.
38. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, et al. Characteristics and Outcomes of Breast Cancer in Women With and Without a History of Radiation for Hodgkin's Lymphoma: A Multi-Institutional, Matched Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2466–73.
39. Caplan L. Breast Cancer and Electromagnetic Fields—A Review. *Ann Epidemiol*. 2000 Jan;10(1):31–44.
40. Werder EJ, Engel LS, Satagopan J, Blair A, Koutros S, Lerro CC, et al. Herbicide, fumigant, and fungicide use and breast cancer risk among farmers' wives. *Environ Epidemiol Phila Pa*. 2020 Jun;4(3):e097.

41. Zota AR, Aschengrau A, Rudel RA, Brody JG. Self-reported chemicals exposure, beliefs about disease causation, and risk of breast cancer in the Cape Cod Breast Cancer and Environment Study: a case-control study. *Environ Health*. 2010 Dec;9(1):40.
42. Niels MW. Cost-effectiveness of image-guided core needle biopsy versus surgery in diagnosing breast cancer. *Acad Radiol*. 1996 Apr;3:S138–40.
43. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, editors. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2012.
44. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR- Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.
45. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The Relation between Survival and Age at Diagnosis in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1986 Aug 28;315(9):559–63.
46. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. Aziz SA, editor. *PLoS ONE*. 2009 Nov 11;4(11):e7695.
47. Bastiaannet E, Liefers GJ, De Craen AJM, Kuppen PJK, Van De Water W, Portielje JEA, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec;124(3):801–7.
48. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L, The Uppsala/Örebro Breast Cancer Group. Differences in Management of Older Women Influence Breast Cancer Survival: Results from a Population-Based Database in Sweden. Franco E, editor. *PLoS Med*. 2006 Jan 17;3(3):e25.
49. Dignam JJ. Differences in breast cancer prognosis among African-American and Caucasian women. *CA Cancer J Clin*. 2000 Jan 1;50(1):50–64.
50. Natarajan N, Nemoto T, Mettlin C, Murphy GP. Race-related differences in breast cancer patients results of the 1982 national survey of breast cancer by the american college of surgeons. *Cancer*. 1985 Oct 1;56(7):1704–9.
51. Eley JW. Racial Differences in Survival From Breast Cancer: Results of the National Cancer Institute Black/White Cancer Survival Study. *JAMA*. 1994 Sep 28;272(12):947.
52. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan 1;63(1):181–7.
53. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, De Boniface J, Bergkvist L. Breast Cancer Survival in Relation to the Metastatic Tumor Burden in Axillary Lymph Nodes. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2868–73.

54. De Boer M, Van Dijck JAAM, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VCG. Breast Cancer Prognosis and Occult Lymph Node Metastases, Isolated Tumor Cells, and Micrometastases. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2010 Mar 17;102(6):410–25.
55. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct Clinical and Prognostic Features of Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast: Combined Results of 15 International Breast Cancer Study Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):3006–14.
56. Elston CW, Ellis IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991 Nov;19(5):403–10.
57. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-Based Study of Peritumoral Lymphovascular Invasion and Outcome Among Patients With Operable Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101(10):729–35.
58. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, et al. Immunocytochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer.* 1990 Oct 15;66(8):1663–70.
59. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 20;34(9):927–35.
60. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 Jul;56(1):67–78.
61. Elledge RM, Fuqua SAW, Clark GM, Pujol P, Allred DC, McGuire WL. Prognostic significance of p53 gene alterations in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1993;26(3):225–35.
62. Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2000 Dec;6(12):4745–54.
63. Thakkar JP, Mehta DG. A Review of an Unfavorable Subset of Breast Cancer: Estrogen Receptor Positive Progesterone Receptor Negative. *The Oncologist.* 2011 Mar 1;16(3):276–85.
64. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989 Aug;7(8):1120–8.
65. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression As a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5697–704.

66. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May;96(10):1504–13.
67. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD, et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res*. 2000 Feb 1;60(3):636–43.
68. Petitjean A, Achatz MIW, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007 Apr 2;26(15):2157–65.
69. Olivier M, Langerv[?]d A, Carrieri P, Bergh J, Klaar S, Eyfjord J, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Feb 15;12(4):1157–67.
70. Sjogren S, Ingands M, Norberg T, Lindgren A, Nordgren H, Holmberg L, et al. The p53 Gene in Breast Cancer: Prognostic Value of Complementary DNA Sequencing Versus Immunohistochemistry. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(3).
71. Perrier A, Gligorov J, Lefèvre G, Boissan M. The extracellular domain of HER2 in serum as a biomarker of breast cancer. *Lab Invest*. 2018 Jun;98(6):696–707.
72. Hartkopf AD, Taran FA, Wallwiener M, Hahn M, Becker S, Solomayer EF, et al. Prognostic relevance of disseminated tumour cells from the bone marrow of early stage breast cancer patients – Results from a large single-centre analysis. *Eur J Cancer*. 2014 Oct;50(15):2550–9.
73. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Aug 25;353(8):793–802.
74. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, et al. Association of Occult Metastases in Sentinel Lymph Nodes and Bone Marrow With Survival Among Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *JAMA*. 2011 Jul 27;306(4):385.
75. Lucci A, Hall CS, Lodhi AK, Bhattacharyya A, Anderson AE, Xiao L, et al. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):688–95.
76. Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J, Andergassen U, Hepp P, Zwingers T, et al. Circulating Tumor Cells Predict Survival in Early Average-to-High Risk Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014 May;106(5).
77. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct;490(7418):61–70.
78. Sørliie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Jul 8;100(14):8418–23.

79. Sørbye T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
80. Perou CM, Sørbye T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
81. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010 Oct;12(5):R68.
82. Le Du F, Eckhardt BL, Lim B, Litton JK, Moulder S, Meric-Bernstam F, et al. Is the future of personalized therapy in triple-negative breast cancer based on molecular subtype? *Oncotarget*. 2015 May 30;6(15):12890–908.
83. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. Sapino A, editor. *PLOS ONE*. 2016 Jun 16;11(6):e0157368.
84. Lehmann BD, Colaprico A, Silva TC, Chen J, An H, Ban Y, et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun*. 2021 Nov 1;12(1):6276.
85. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533–46.
86. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24:vi7–23.
87. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. 2014 Jun;16(3):R65.
88. On behalf of the TRANSBIG consortium, Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jul;116(2):295–302.
89. Cardoso F, Van'T Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):717–29.
90. Piccart M, Van 'T Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):476–88.

91. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2817–26.
92. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 10;24(23):3726–34.
93. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association Between the 21-Gene Recurrence Score Assay and Risk of Locoregional Recurrence in Node-Negative, Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1677–83.
94. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2005–14.
95. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1160–7.
96. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A Comparison of PAM50 Intrinsic Subtyping with Immunohistochemistry and Clinical Prognostic Factors in Tamoxifen-Treated Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Nov 1;16(21):5222–32.
97. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With *Onco type DX* and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2783–90.
98. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. 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 Sep 15;17(18):6012–20.
99. on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG), Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2– breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2013 Dec;109(12):2959–64.
100. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell*. 2004 Jun;5(6):607–16.
101. Bartlett JMS, SgROI DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen—To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol*. 2019 Nov;30(11):1776–83.
102. Bartlett JMS, SgROI DC, Treuner K, Zhang Y, Piper T, Salunga RC, et al. Breast Cancer Index Is a Predictive Biomarker of Treatment Benefit and Outcome from Extended

- Tamoxifen Therapy: Final Analysis of the Trans-aTTom Study. *Clin Cancer Res.* 2022 May 2;28(9):1871–80.
103. Cruz-Benítez L, Morales-Hernández E. Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *Gac Mex Oncol.* 2014;13(2):124–33.
 104. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N Engl J Med.* 1981 Jul 2;305(1):6–11.
 105. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 1989 Mar 30;320(13):822–8.
 106. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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 Oct 17;347(16):1233–41.
 107. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, 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 Oct 17;347(16):1227–32.
 108. Van Dongen JA. 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 Jul 19;92(14):1143–50.
 109. Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, Morrow M. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014 Mar;21(3):717–30.
 110. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond MEH, Lyman GH, et al. Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline. *J Clin Oncol.* 2014 May 10;32(14):1502–6.
 111. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic Sequelae After Conservative Treatment for Breast Cancer: Classification and Results of Surgical Correction. *Ann Plast Surg.* 1998 Nov;41(5):471–81.
 112. Carlo D'Aniello, Luca Grimaldi, Alf. Cosmetic results in 242 patients treated by conservative surgery for breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1999 Jan;33(4):419–22.
 113. Urban C, Lima R, Schunemann E, Spautz C, Rabinovich I, Anselmi K. Oncoplastic principles in breast conserving surgery. *The Breast.* 2011 Oct;20:S92–5.

114. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic Techniques Allow Extensive Resections for Breast-Conserving Therapy of Breast Carcinomas: *Ann Surg*. 2003 Jan;237(1):26–34.
115. Performance and Practice Guidelines for Mastectomy [Internet]. The American Society of Breast Surgeons; 2014 Nov. Available from: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Performance-and-Practice-Guidelines-for-Mastectomy.pdf>
116. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary Treatment in Conservative Management of Operable Breast Cancer: Dissection or Radiotherapy? Results of a Randomized Study With 15 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):97–101.
117. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Radical Mastectomy and Total Mastectomy with or without Radiation. *N Engl J Med*. 1985 Mar 14;312(11):674–81.
118. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer*. 2009 Apr 15;115(8):1613–20.
119. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):561–4.
120. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BinBR. The Definition of a Sentinel Node. *Ann Surg Oncol*. 2001 Jul;8(6):538–41.
121. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, 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 Oct;8(10):881–8.
122. Tsuyuki S, Yamaguchi A, Kawata Y, Kawaguchi K. Assessing the effects of neoadjuvant chemotherapy on lymphatic pathways to sentinel lymph nodes in cases of breast cancer: Usefulness of the indocyanine green-fluorescence method. *The Breast*. 2015 Jun;24(3):298–301.
123. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dolcetti R, editor. *PLOS ONE*. 2016 Sep 8;11(9):e0162605.
124. Boughy JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0–T4, N1–N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):802–7.
125. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy

- (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609–18.
126. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):258–64.
 127. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018 Oct 12;105(12):1541–52.
 128. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1072–8.
 129. Malter W, Kirn V, Richters L, Fridrich C, Markiefka B, Bongartz R, et al. Intraoperative Boost Radiotherapy during Targeted Oncoplastic Breast Surgery: Overview and Single Center Experiences. *Int J Breast Cancer.* 2014;2014:1–6.
 130. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 2000 May 20;355(9217):1757–70.
 131. 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. *The Lancet.* 2005 Dec;366(9503):2087–106.
 132. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet.* 2011 Nov;378(9804):1707–16.
 133. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 1;31(19):2382–7.
 134. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: A Prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ Comparing Radiotherapy With Observation. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 1;33(7):709–15.
 135. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2010 Feb 11;362(6):513–20.
 136. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086–94.
 137. Consensus Guideline on Accelerated Partial Breast Irradiation [Internet]. The American Society of Breast Surgeons; 2018 Jun. Available from:

<https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Statement-for-Accelerated-Partial-Breast-Irradiation.pdf>

138. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC–ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol*. 2013 Jan;106(1):21–7.
139. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet*. 2014 Feb;383(9917):603–13.
140. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013 Aug;108(2):197–202.
141. 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. *The Lancet*. 2005 Dec;366(9503):2087–106.
142. Donker M, Van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, Van De Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303–10.
143. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, Van De Velde CJH, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 20;41(12):2159–65.
144. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2017 Apr;43(4):672–9.
145. Zhang J, Wang C. Axillary radiotherapy: an alternative treatment option for adjuvant axillary management of breast cancer. *Sci Rep*. 2016 May 23;6(1):26304.
146. Henke G, Knauer M, Ribi K, Hayoz S, Gérard MA, Ruhstaller T, et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. *Trials*. 2018 Dec;19(1):667.
147. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I–III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1602–10.
148. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1784–92.

149. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005 May;365(9472):1687–717.
150. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9869):805–16.
151. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18_suppl):5–5.
152. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*. 2005 Jan;365(9453):60–2.
153. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2747–57.
154. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1081–92.
155. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *The Lancet*. 2005 Aug;366(9484):455–62.
156. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized Trial of Letrozole Following Tamoxifen as Extended Adjuvant Therapy in Receptor-Positive Breast Cancer: Updated Findings from NCIC CTG MA.17. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 7;97(17):1262–71.
157. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Nov 6;349(19):1793–802.
158. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, et al. Letrozole Therapy Alone or in Sequence with Tamoxifen in Women with Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):766–76.
159. Paganì O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):107–18.
160. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):436–46.
161. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned

- interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):77–90.
162. Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2-early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jun 10;41(17_suppl):LBA500–LBA500.
 163. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):282–93.
 164. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Ebcctg). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet.* 2012 Feb;379(9814):432–44.
 165. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206–23.
 166. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, 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 Mar 15;21(6):976–83.
 167. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1663–71.
 168. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3197–204.
 169. Piccart M, Lohrisch C, Di Leo A, Larsimont D. The Predictive Value of HER2 in Breast Cancer. *Oncology.* 2001;61(Suppl. 2):73–82.
 170. El Hage Chehade H, Wazir U, Mokbel K, Kasem A, Mokbel K. Do online prognostication tools represent a valid alternative to genomic profiling in the context of adjuvant treatment of early breast cancer? A systematic review of the literature. *Am J Surg.* 2018 Jan;215(1):171–8.
 171. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):809–20.
 172. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1273–83.

173. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5461–8.
174. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):134–41.
175. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122–31.
176. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, De Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1448–57.
177. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1978 Mar;1(1):53–9.
178. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary Chemotherapy To Avoid Mastectomy in Tumors With Diameters of Three Centimeters or More. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1990 Oct 3;82(19):1539–45.
179. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, Von Minckwitz G, et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):814–9.
180. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;2007(2):CD005002.
181. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 2;97(3):188–94.
182. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, 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*. 1997 Jul;15(7):2483–93.
183. 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. *JNCI Monogr*. 2001 Dec 1;2001(30):96–102.
184. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778–85.
185. Cooperating Investigators of the EORTC, Van Nes JGH, Putter H, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Van De Vijver M, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May;115(1):101–13.

186. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III Trial Evaluating the Addition of Paclitaxel to Doxorubicin Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil, As Adjuvant or Primary Systemic Therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2474–81.
187. 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. *Ann Oncol*. 1999 Jan;10(1):47–52.
188. Danforth DN, Cowan K, Altemus R, Merino M, Chow C, Berman A, et al. Preoperative FLAC/Granulocyte-Colony-Stimulating Factor Chemotherapy for Stage II Breast Cancer: A Prospective Randomized Trial. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jul;10(6):635.
189. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(11):3467–74.
190. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–28.
191. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun;376(22):2147–59.
192. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1* - or *BRCA2* -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
193. Read RL, Flitcroft K, Snook KL, Boyle FM, Spillane AJ. Utility of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of operable breast cancer: Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *ANZ J Surg*. 2015 May;85(5):315–20.
194. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796–804.
195. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014 Jul;384(9938):164–72.
196. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; Report No.: FDA-2012-D-0432. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathological-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use>
197. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Primary Chemotherapy in Relation to Hormone Receptor Status and Other Factors. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1037–44.

198. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, et al. Predictors of Locoregional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy: Results From Combined Analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 10;30(32):3960–6.
199. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast*. 2003 Oct;12(5):320–7.
200. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414–22.
201. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, Praet MM, Schelfhout VR, Silva OE, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2003 May;29(4):361–7.
202. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive Lobular Carcinoma Classic Type: Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcomes. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):41–8.
203. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11(16):5678–85.
204. Prisack HB, Karreman C, Modlich O, Audretsch W, Danae M, Rezai M, et al. Predictive biological markers for response of invasive breast cancer to anthracycline/cyclophosphamide-based primary (radio-)chemotherapy. *Anticancer Res*. 2005;25(6C):4615–21.
205. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Combined Use of Clinical and Pathologic Staging Variables to Define Outcomes for Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):246–52.
206. Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg*. 2009 Oct;198(4):520–5.
207. Houssami N, Macaskill P, Von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012 Dec;48(18):3342–54.
208. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):174–83.
209. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2786–93.
210. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, 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 Jan;119(2):315–23.
211. Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, 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 Jan;125(1):145–56.
 212. Dave B, Migliaccio I, Gutierrez MC, Wu MF, Chamness GC, Wong H, et al. Loss of Phosphatase and Tensin Homolog or Phosphoinositol-3 Kinase Activation and Response to Trastuzumab or Lapatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Locally Advanced Breast Cancers. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):166–73.
 213. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K, et al. A Functional Genetic Approach Identifies the PI3K Pathway as a Major Determinant of Trastuzumab Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell.* 2007 Oct;12(4):395–402.
 214. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell.* 2004 Aug;6(2):117–27.
 215. Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, Yamamura J, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Apr;67(4):911–7.
 216. Masuda H, Brewer TM, Liu DD, Iwamoto T, Shen Y, Hsu L, et al. Long-term treatment efficacy in primary inflammatory breast cancer by hormonal receptor- and HER2-defined subtypes. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):384–91.
 217. Lehmann BD, Pietschmann JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes: Biomarker strategies for triple-negative breast cancer. *J Pathol.* 2014 Jan;232(2):142–50.
 218. Echavarria I, López-Tarruella S, Picornell A, García-Saenz JÁ, Jerez Y, Hoadley K, et al. Pathological Response in a Triple-Negative Breast Cancer Cohort Treated with Neoadjuvant Carboplatin and Docetaxel According to Lehmann’s Refined Classification. *Clin Cancer Res.* 2018 Apr 15;24(8):1845–52.
 219. Valero V. Carboplatin for early triple-negative breast cancer? *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):676–8.
 220. Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Apr;144(2):223–32.
 221. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747–56.
 222. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and

HRD score as predictor of response—final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018 Dec;29(12):2341–7.

223. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):13–21.
224. Shepherd JH, Ballman K, Polley MYC, Campbell JD, Fan C, Selitsky S, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1323–34.
225. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018 Jul;29(7):1497–508.
226. Loibl S, O’Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):497–509.
227. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O’Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrightNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022 Apr;33(4):384–94.
228. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810–21.
229. Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol*. 2022 May;33(5):534–43.
230. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10257):1090–100.
231. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):676.
232. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol*. 2019 Aug;30(8):1279–88.

233. Tarantino P, Gandini S, Trapani D, Criscitiello C, Curigliano G. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Mar;159:103223.
234. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, Braun M, Rey J, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol*. 2022 Nov;33(11):1149–58.
235. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):556–67.
236. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecua C, De Pas T, Specchia C, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021 Dec 21;e066381.
237. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, 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. *The Lancet*. 2010 Jan;375(9712):377–84.
238. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):640–7.
239. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2012 Feb;379(9816):633–40.
240. Moreno-Aspitia A, Holmes EM, Jackisch C, De Azambuja E, Boyle F, Hillman DW, et al. Updated results from the international phase III ALTTO trial (BIG 2-06/Alliance N063D). *Eur J Cancer*. 2021 May;148:287–96.
241. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25–32.
242. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):791–800.
243. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278–84.

244. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delalogue S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018 Mar;29(3):646–53.
245. Loibl S, Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Paepke S, Lehmann A, Rezai M, et al. *PIK3CA* Mutations Are Associated With Lower Rates of Pathologic Complete Response to Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Therapy in Primary HER2-Overexpressing Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3212–20.
246. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM, et al. Validation of a Novel Staging System for Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):1956–62.
247. Michel LL, Sommer L, González Silos R, Lorenzo Bermejo J, Von Au A, Seitz J, et al. Locoregional risk assessment after neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer: clinical utility of the CPS + EG score. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Sep;177(2):437–46.
248. Memorias de Gestión del Departamento de Salud Alicante-Hospital General [Internet]. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; 2023. Available from: <https://alicante.san.gva.es/memorias-de-gestion>
249. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
250. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
251. Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperduti I, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):238–46.
252. Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondos A, et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Dec;160(3):491–9.
253. Riedel F, Hoffmann AS, Moderow M, Heublein S, Deutsch TM, Golatta M, et al. Time trends of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Int J Cancer*. 2020 Dec;147(11):3049–58.
254. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023 NCCN.org [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
255. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.

256. Decreto 205/2018, de 16 de noviembre, del Consell, por el que se aprueba el mapa sanitario de la Comunitat Valenciana. Diario Oficial de la Generalitat Valenciana, n. 8440, de 10 de diciembre de 2018.
257. Ustaalioglu BO, Bilici A, Kefeli U, Şeker M, Oncel M, Gezen C, et al. The Importance of Multifocal/Multicentric Tumor on the Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients: Single Center Experience. *Am J Clin Oncol*. 2012 Dec;35(6):580–6.
258. van la Parra RFD, de Roos WK, Contant CME, Bavelaar-Croon CDL, Barneveld PC, Bosscha K. A prospective validation study of sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: SMMaC trial. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2014 Oct;40(10):1250–5.
259. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 2007 Apr 3;20(6):479–89.
260. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784–95.
261. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997–4013.
262. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 16;103(22):1656–64.
263. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2021 Jul 1;113(7):808–19.
264. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):736–50.
265. Wang J, Sang D, Xu B, Yuan P, Ma F, Luo Y, et al. Value of Breast Cancer Molecular Subtypes and Ki67 Expression for the Prediction of Efficacy and Prognosis of Neoadjuvant Chemotherapy in a Chinese Population. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3518.
266. Joensuu K, Leidenius M, Kero M, Andersson LC, Horwitz KB, Heikkilä P. ER, PR, HER2, Ki-67 and CK5 in Early and Late Relapsing Breast Cancer—Reduced CK5 Expression in Metastases. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2013 Jan;7:BCBCR.S10701.
267. Alsner J, Jensen V, Kyndi M, Vrou Offersen B, Vu P, Børresen-Dale AL, et al. A comparison between p53 accumulation determined by immunohistochemistry and *TP53* mutations as prognostic variables in tumours from breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2008 Jan;47(4):600–7.

268. Kobayashi T, Iwaya K, Moriya T, Yamasaki T, Tsuda H, Yamamoto J, et al. A simple immunohistochemical panel comprising 2 conventional markers, Ki67 and p53, is a powerful tool for predicting patient outcome in luminal-type breast cancer. *BMC Clin Pathol*. 2013 Dec;13(1):5.
269. Pleșan DM, Georgescu CV, Pătrână N, Pleșan C, Stoica D. Immunohistochemical study of p53 and Ki67 in a group of patients with mammary carcinoma. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2010;51(3):459–65.
270. Yang P, Du CW, Kwan M, Liang SX, Zhang GJ. The impact of p53 in predicting clinical outcome of breast cancer patients with visceral metastasis. *Sci Rep*. 2013 Jul 22;3(1):2246.
271. Abubakar M, Guo C, Koka H, Sung H, Shao N, Guida J, et al. Clinicopathological and epidemiological significance of breast cancer subtype reclassification based on p53 immunohistochemical expression. *Npj Breast Cancer*. 2019 Jul 25;5(1):20.
272. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol*. 2010 Feb;23(2):205–12.
273. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5367–74.
274. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med*. 2015 Dec;13(1):195.
275. Olivotto 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. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2716–25.
276. Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van de Velde AO, Visser O, Rutgers SM, et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1070–6.
277. Harris JR, editor. *Diseases of the breast*. Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. 1196 p.
278. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, Blinder VS, Foster JC, Amiri-Kordestani L, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *J Clin Oncol*. 2021 Aug 20;39(24):2720–31.
279. Ortmann O, Blohmer JU, Sibert NT, Brucker S, Janni W, Wöckel A, et al. Current clinical practice and outcome of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer: analysis of individual data from 94,638 patients treated in 55 breast cancer centers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Apr 5;
280. Bao X, Sun K, Tian X, Yin Q, Jin M, Yu N, et al. Present and changing trends in surgical modalities and neoadjuvant chemotherapy administration for female breast cancer in Beijing, China: A 10-year (2006–2015) retrospective hospitalization summary report-based study. *Thorac Cancer*. 2018 Jun;9(6):707–17.

281. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, et al. Pathologic Complete Response As a Potential Surrogate for the Clinical Outcome in Patients With Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy: A Meta-Regression of 29 Randomized Prospective Studies. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3883–91.
282. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Colleoni M, Buyse M, et al. Surrogacy of Pathologic Complete Response in Trials of Neoadjuvant Therapy for Early Breast Cancer: Critical Analysis of Strengths, Weaknesses, and Misinterpretations. *JAMA Oncol*. 2022 Nov 1;8(11):1668.
283. Spronk PER, van Bommel ACM, Siesling S, Wouters MWJM, Vrancken Peeters MTFD, Smorenburg CH. Variation in use of neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer: Results of the Dutch national breast cancer audit. *The Breast*. 2017 Dec;36:34–8.
284. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39.
285. Puig CA, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. National Trends in the Use of Neoadjuvant Chemotherapy for Hormone Receptor-Negative Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study. *Ann Surg Oncol*. 2017 May;24(5):1242–50.
286. Oikawa M. The history, present situation, and future directions of neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020 Jun;9(3):29–29.
287. Riedel F, Hoffmann AS, Moderow M, Feisst M, Heublein S, Deutsch TM, et al. Do hospital type or caseload make a difference in chemotherapy treatment patterns for early breast cancer? Results from 104 German institutions, 2008–2017. *The Breast*. 2021 Aug;58:63–71.
288. Montemurro F, Nuzzolese I, Ponzone R. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Jun 12;21(9):1071–82.
289. T Papazisis K, Liappis T, Kontovinis L, Pouptsis A, Intzes S, Natsiopoulou I. Real-world experience of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer patients: an observational non-interventional study in Thessaloniki, Greece. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2020;25(2):634–40.
290. Battisti NML, True V, Chaabouni N, Chopra N, Lee K, Shepherd S, et al. Pathological complete response to neoadjuvant systemic therapy in 789 early and locally advanced breast cancer patients: The Royal Marsden experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Jan;179(1):101–11.
291. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 Sep 23;5(1):66.
292. Chou HH, Kuo WL, Yu CC, Tsai HP, Shen SC, Chu CH, et al. Impact of age on pathological complete response and locoregional recurrence in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Biomed J*. 2019 Feb;42(1):66–74.

10. ANEXOS.

10.1. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2020-24 - Ref. ISABIAL: 190755

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del día 26 de febrero de 2020 (Acta 2020-02), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dr. Juan José Ponce Lorenzo** del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y SUPERVIVENCIA EN 20 AÑOS DE EXPERIENCIA**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 14 de abril de 2020.


Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante - Hospital General



10.2. INDICIOS DE CALIDAD

Title

Different patterns of distant recurrence depending on the expression of hormone receptor in breast cancer patients with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy.

Authors

Ponce J, Rodriguez-Lescure A, Delgado S, Ballester H, Pastor-Valero M, Montoyo-Pujol YG, et al.

Reference

Ann Oncol. 2020 Sep;31:S341. DOI 10.1016/j.annonc.2020.08.063

Background

Patients with breast cancer achieving a pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) have a favourable outcome. However some patients may relapse. This study aimed to identify patterns of relapse after pCR in breast cancer treated with NACT to refine initial workup stage and follow-up recommendations.

Methods

Breast cancers patients treated with NACT in a single institution. pCR was defined as absence of residual invasive cancer in the primary tumour and axillary lymph nodes. We assessed correlation between presence of hormone receptor and distant site of relapse. We applied Pearson's chi-squared test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

537 patients with breast cancer received NACT from 1998 to 2018. Median follow-up was 64,5 months. 119 achieved a pCR (22,2%). Of them, 11 (9,2%) presented a distant recurrence as first place of relapse. Five-year DDFS was 91,6%. All the patients were stage III and grade III at diagnosis. Among patients with hormone receptor-negative (RH-) (n=6), 5 had central nervous system (CNS) mono-metastatic site relapse in the 2 years following breast surgery. In contrast, all patients with hormone receptor-positive (RH+) (n=5) had multiple liver metastases (also one with synchronous lung metastases and other one with bone metastases) in the 3 years following breast surgery. The differences between RH and distant site of relapse were statistically

significant ($\chi^2=11$, $p=0,004$). Strong Association between RH- and progression at CNS was observed (OR: 6, confidence interval 95%, [CI] 1.003-35.908).

Conclusions

Among breast cancer patients achieving pCR those with RH- tumors tend to recur in the CNS in a unique site. This is of special relevance because guidelines do not recommend brain staging at the initial diagnosis if the patient has no symptoms. In accordance with our results, we would suggest a brain imaging test at diagnosis in stage 3, grade 3, and RH-, since this is a potentially curable situation in case of single metastasis. In addition, we must be alert to any symptoms that may suggest brain progression during the first years of follow-up.



Title

Predictive factors of distant recurrence disease in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy.

Authors

Ponce J, Rodriguez-Lescure A, Delgado S, Peiró G, Pastor-Valero M, Reche M, et al.

Reference

Ann Oncol. 2020 Sep;31:S341–2. DOI 10.1016/j.annonc.2020.08.064

Background

Patients with breast cancer achieving a pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) have a favourable outcome. However some patients may relapse. Identifying subgroups that have a potential risk of recurrence in this context is essential. The purpose of this study was to identify predictive factors for distant recurrence disease.

Methods

Patients with operable or locally advanced breast cancers treated with NACT in a single institution. pCR was defined as absence of residual invasive cancer in the primary tumour and axillary lymph nodes at surgery. Kaplan-Meier method was used for estimating the DDFS curves, the log rank test was performed to compare the curves and Cox's proportional hazards model was used to assess the effect of potential predictive factors for distant disease free survival (DDFS).

Results

537 patients with breast cancer received NACT from 1998 to 2018. Median follow-up was 64,5 months. 119 achieved a pCR (22,2%). Of them, 11 (9,2%) presented an event of interest for DDFS analyses. Five-year DDFS was 91,6%. Predictors for DDFS in univariate analysis were cT stage ($\chi^2=45.408$, $p<0.001$), AJCC Anatomic Stage Groups ($\chi^2= 110,784$, $p<0.001$), and AJCC Clinical Prognostic Stage Groups ($\chi^2= 22,868$, $p=0.001$). In the multivariate analyse only AJCC anatomic stage groups retained significative results for DDFS ($p<0,001$).

Conclusions

In our study, after pCR in breast cancer patients treated with NACT, only AJCC anatomic stage groups was significant for DDFS in the multivariate analyse. In this special population, these results emphasize the importance of meticulous staging at diagnosis and suggest the possibility

of personalised follow-up and modulated adjuvant treatment after surgery based on AJCC anatomic stage groups.



Title

Role of micrometastases in sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.

Authors

Ponce J, Delgado S, Ballester H, Martín T, Peiró G, Montoyo-Pujol YG, et al.

Reference

Ann Oncol. 2020 Sep;31:S323. DOI 10.1016/j.annonc.2020.08.324

Background

According to guidelines, following primary systemic therapy (PST) a sentinel lymph node biopsy (SLNB) is preferable for patients with initial clinical and imaging-negative axilla. For patients with limited initial (biopsy proven) nodal involvement (cN1) who convert to negative, SLNB can be carried out. In all cases, any tumour deposits in SLNs prompt axillary lymph node dissection (ALND). The purpose of the study was to describe our series of breast cancer patients with SLNB following PST and to analyse residual nodal disease (RND) when sentinel node was positive.

Methods

Patients with breast cancers treated with PST at the University General Hospital of Alicante. SLNB post PST was performed by dual tracer mapping: Sienna+[®] magnetic tracer and technetium-99m (^{99m}Tc) sulphur colloid. Detection of metastases was performed by automated molecular assay (OSNA[®]). The SN tumour burden was classified as macrometastases (CK19 mRNA ≥ 5000 copies/ μ l) or micrometastases (250–5000 copies/ μ l).

Results

100 SLNB after PST were performed from March 2014 to June 2019. Median age was 45 years. Median follow-up was 34 months. Baseline characteristics were cT1: 11%, cT2: 77%, cT3: 12%, cN0: 67% and cN1: 33%. Pathological complete response was observed in 28 % of patients. In only one patient SLN could not be identified (Detection Rate of 99%). Of the remaining 99 patients, 2 or more SLN were identified in 87 (87.9%). 22 (22.2%) SLNB were positive, 8 (8.1%) for macrometastases and 14 (14.1%) for micrometastases. In these 22 patients ALND were performed. About the 8 cases with macrometastases we have identified RND in 3 patients (37,5%). However, in the micrometastases subgroup only was observed RND in 1 patient of 14 (7.1%), in form of micrometastases too. 3 patients had progression disease, 2 with distant

metastases and 1 with locoregional recurrence. 1 patient had a second contralateral breast cancer.

Conclusions

In our study, high detection rate of SLNB after PST was observed. The procedure seems safe and worthy. Given the low rate of residual disease in the micrometastases subgroup, we could suggest avoiding axillary lymphadenectomy. Ongoing clinical trials will address this issue



Title

Comparison of two pathologic response evaluation classification after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer.

Authors

Ponce J, Rodriguez-Lescure A, Peiró G, Aranda F, Niveiro M, Montoyo-Pujol YG, et al.

Reference

Ann Oncol. 2020 Sep;31:S323. DOI 10.1016/j.annonc.2020.08.325

Background

There are different published systems to score the pathological response after neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer and there is a great variability in their interpretation, application and meaning. Among these grading methods stand out two classifications: Miller and Payne (MP) and Residual Cancer Burden (RCB). The objective of the study was to validate and compare both classifications in our series of patients.

Methods

A retrospective analysis was performed among breast cancer patients treated with NACT in a single institution in which RCB and MP grading system were both systematically used. Results obtained for each assessment system were assessed in terms of distant disease-free survival (DDFS) by Kaplan-Meier method, and compared with the log-rank test. Cox regression analysis was performed to assess the association of both systems with DDFS.

Results

MP and RCB were assessed in 289 breast cancer tumours after NACT from 2007 to 2018. Median follow-up was 43.2 months. Both methods grading were able to discriminate different DDFS (RCB, $\chi^2= 55.147$, $p<0.001$) (MP, $\chi^2= 32.405$, $p<0.001$). Results were also significant in triple negative (RCB, $\chi^2= 34.803$, $p<0.001$) (MP, $\chi^2= 22.125$, $p<0.001$), HER2+ (RCB, $\chi^2= 68.485$, $p<0.001$) (MP, $\chi^2= 28.371$, $p<0.001$) and luminal HER2 negative tumours (RCB, $\chi^2= 8.795$, $p=0.032$) (MP, $\chi^2= 15.197$, $p=0.004$). When cox regression analyse was performed only RCB retained significant results for the whole population (HR 2.07, 95% confidence interval [CI] 1.31-3.25, $p=0.002$). RCB also retained significance in triple negative (HR 4.73, 95% [CI] 1.57-14.29, $p=0.006$) and HER2+ (HR 4.03, 95% [CI] 1.49-10.89, $p=0.006$). For luminal HER2 negative neither of the two classifications maintain significant results in the multivariate analysis.

Conclusions

In our study, RCB and MP were both predictive for survival in univariate analysis. When we compare the two classification only RCB retain significance. We conclude RCB is an excellent tool for predict survival in this population, especially for triple negative and HER2+ patients. Efforts are needed to find a classification that best suits luminal HER2 negative tumours.



Title

Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer in the last 2 decades: Are we improving survival? Retrospective analysis in a single institution.

Authors

Ponce J, Delgado S, Ballester H, Martín T, Peiro G, Aranda F, et al.

Reference

Ann Oncol. 2021 May;32:S51. DOI 10.1016/j.annonc.2021.03.084

Background

A considerable shift from adjuvant chemotherapy (ACT) to neoadjuvant chemotherapy (NACT) has been observed in the last 2 decades. Once equivalence in survival was confirmed, NACT became a standard treatment option for operable and locally advanced disease. The aim of our study was to demonstrate that prognosis of patients treated with NACT has progressively improved in a single institution over the last twenty years.

Methods

Data were extracted from the prospectively collected Oncology Unit Database. We reviewed patients with biopsy-proven, stage I to III breast cancer, who were diagnosed between February 1997 and June 2019 and treated with neoadjuvant chemotherapy at the University General Hospital of Alicante, Spain. Four period cohorts were assigned: cohort 1 (C1) 1997-2004, cohort 2 (C2) 2005-2009, cohort 3 (C3) 2010-2014 and cohort 4 (C4) 2015-2019. The Kaplan-Meier actuarial method was employed for survival estimations, and the log-rank test for comparison among curves. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

We identified 563 eligible patients. Median follow-up time for the entire cohort was 5.51 years. Median follow-up times for each cohort were 10.03, 10.70, 6.27 and 3.36 years in C1, C2, C3 and C4, respectively. Significant differences in survival between cohorts were observed, for Invasive disease-free survival (IDFS) ($\chi^2=27.539$; $p \leq 0.001$) and distant disease-free survival (DDFS) ($\chi^2=19.028$; $p \leq 0.001$). Cox regression analysis showed lower HR events for IDFS and DDFS in C4 than C3, C2 and C1 respectively.

Conclusions

We demonstrate that prognosis of patients treated with NACT in our institution has improved over the last two decades. This is not only due to new therapies, but also to the learning curve in the selection of patients who can benefit the most from NACT. This improvement is the result of adequate patient management by the multidisciplinary breast cancer committee

