



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Resonancia Magnética en el Cáncer
de Mama Tratado con Neoadyuvancia:
Correlación Radiopatológica de la Respuesta

D^a Carmen María Servet Pérez de Lema

2017

**RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL CÁNCER DE MAMA TRATADO CON
NEOADYUVANCIA: CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA DE LA RESPUESTA**

Tesis doctoral presentada por:

Carmen María Servet Pérez de Lema

Directores:

D. Antonio Piñero Madrona

Doctor y Profesor Asociado en Cirugía General y Digestivo por la Universidad de
Murcia

D. Anibal Nieto Díaz

Catedrático y Doctor en Obstetricia y Ginecología por la Universidad de Murcia

Murcia, 2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Antonio Piñero Madrona, Profesor Asociado de Universidad del Área de Cirugía en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta ", realizada por D^a. Carmen María Servet Pérez de Lema, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 8 de Mayo de 2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. ANÍBAL NIETO DÍAZ, Catedrático de Universidad del Área de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA en el Departamento de CIRUGÍA, PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta ", realizada por D. MARIA DEL CARMEN SERVET PEREZ DE LERMA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 8 de MAYO de 2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. L. Fernando Carballo Álvarez, Catedrático de Universidad del Área de Medicina Interna y **Presidente Comisión Académica programa doctorado** * en Ciencias de la Salud, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "Resonancia Magnética en el Cáncer de Mama tratado con Neoadyuvancia: Correlación Radiopatológica de la Respuesta", realizada por D^a Carmen M^a. Servet Pérez de Lema, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Antonio Piñero Madrona y D. Aníbal Nieto Díaz, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 18 de mayo de 2017, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 18 de mayo de 2017

Firmado con certificado electrónico reconocido.
La información sobre el firmante, la fecha de firma y el código de verificación del documento se encuentra disponible en los márgenes izquierdo e inferior

Doctorando: D^a. Carmen M^a. Servet Pérez de Lema

** Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

** Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

Firmante: LUIS FERNANDO CARBALLO ALVALREZ. Fecha-hora: 18/05/2017 09:32:28. Emisor del certificado: CN=AC FNMT UsuariosOU=CeresO=FNMT-RCM-C-ES.



Código seguro de verificación: RUxFMj8v-m/i2Yb2g-pPzAefNj-c2HRZHLL

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 2 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

“La fuerza no proviene de la capacidad física sino de una voluntad indomable”.

MAHATMA GANDHI.

(Abogado, político y pensador indio.)

A mi padre. Siempre en mi corazón.

A mi madre y a mi hermana.

Al Profesor José Ramón Rodríguez García;

*Mi maestro, compañero y amigo más querido, y por siempre
"mi guía" allá donde esté.*

AGRADECIMIENTOS

*E*ste trabajo comenzó en el año 2013. Durante estos años, ha experimentado diferentes fases; desde momentos de ilusión y duro trabajo, hasta situaciones de desesperanza y desánimo. No obstante, fue afianzándose con perseverancia y entusiasmo hasta ver finalmente la luz.

Son muchas las personas a las que tengo que agradecer su apoyo tanto a nivel profesional como a nivel personal:

A nivel profesional:

Al Dr. Antonio Piñero Madrona, director principal de este proyecto. Él ha alentado este trabajo desde sus inicios y me ha inculcado el interés por la investigación en el cáncer de mama. Sin sus grandes dosis de motivación y su celo por las cosas bien hechas este trabajo no hubiese sido posible. Es un orgullo el haber contado con su enriquecedora experiencia a su vez que el compartir tan buenos momentos profesionales y personales juntos.

Al Dr. Aníbal Nieto Díaz, codirector de este trabajo, por su apoyo y orientación cuando esto sólo era una idea. Él ha enseñado a una ginecóloga fundamentalmente clínica, lo importante que resulta el trabajo de investigación, y me ha ayudado a ver más allá de la consulta y los quirófanos.

Al Profesor Manuel Canteras Jordana, por su gran ayuda en el trabajo de campo y análisis estadístico de la tesis.

A mis compañeros del Servicio de Radiología, sobre todo a Tina Guzmán Aroca, por su enorme ayuda totalmente desinteresada y gracias a la cual he comprendido muchos ámbitos de una especialidad distinta a la mía.

A Luis Polo García, estimable compañero de Anatomía Patológica, por su total disposición y colaboración.

Al resto de compañeros de la Unidad de Mama y Ginecología Oncológica, por su interés y el "buen hacer" en la labor clínica diaria, que me han enseñado el verdadero valor del trabajo en equipo.

A las enfermeras y auxiliares de la Unidad de Mama; en especial a María García Parra, siempre a punto para todo y fundamentalmente, por su amistad.

A mis maestros, el Profesor Abad y el Profesor Parrilla; por su gran confianza en mí desde el inicio de la residencia en el H.C.U.V.A y por sus infinitas enseñanzas que siempre recordaré y aplicaré con cariño.

A nivel personal:

A mi padre, al que perdí cuando era una niña y recuerdo cada día. Él hubiera sido el primero en acompañarme el día de la lectura de la tesis.

A mi madre, a la que todo le debo, quiero y admiro. Ella es y será siempre un ejemplo a seguir pues nunca me ha fallado y siempre me ha apoyado en todo con su amor incondicional. A ambos les agradeceré siempre la educación y los valores que en mí han inculcado.

A mi hermana Laura, simplemente por estar ahí, incluso ayudándome con alguna duda matemática de este trabajo. También a mis sobrinos Gonzalo y Gaspar por hacerme pasar tan buenos momentos familiares con su cariño y sus juegos, que sirvieron para tomar un "soplo de aire" y continuar con más fuerza.

A todos mis amigos, que me han ayudado de una u otra manera en este proyecto, en especial a Antonio Arques, Catalina De Paco, Teresa y Marina Martínez Menchón. Ellos me han enseñado que la verdadera amistad se demuestra en los momentos más importantes de la vida.

A todos vosotros,

Gracias

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

01

INTRODUCCIÓN

1

1.1. CÁNCER DE MAMA

1

1.1.1. Cáncer de mama en el mundo. Epidemiología

2

1.1.2. Cáncer de mama en la región de Murcia

3

1.1.3. Factores de riesgo

15

1.1.4. Histopatología del cáncer de mama

22

1.1.5. Clasificación TNM

26

1.1.6. Factores pronósticos y predictivos

32

1.1.6.1 Factores clásicos

33

1.1.6.2 Factores biológicos y moleculares

39

1.2. PERFIL MOLECULAR

45

1.2.1. Clasificación molecular de los tumores de mama

45

1.2.1.1. Perfiles de expresión génica

46

1.2.1.2. Subtipos intrínsecos

46

1.2.1.3. Relevancia actual de la clasificación molecular del
cáncer de mama

54

1.2.2. Plataformas o firmas genéticas

55

1.3. NEOADYUVANCIA

60

1.3.1. QT primaria o neoadyuvante (QTN)

60

1.3.1.1. Indicaciones de la QTN

60

1.3.1.2. Impacto pronóstico

64

1.3.1.3. Esquemas terapéuticos

68

1.3.1.4. Consideraciones QTN St. Gallen 2015

79

1.3.2. Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en
Neoadyuvancia

80

1.3.3. Lugar de la Hormonoterapia Neoadyuvante

83

1.3.4. Tratamiento quirúrgico tras neoadyuvancia

83

1.3.5. Papel de la Radioterapia locorregional tras la QTN y cirugía	87
1.4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	88
1.4.1. Momento de la evaluación	88
1.4.2. Métodos de evaluación al tratamiento	89
1.4.2.1. Medición de la respuesta: Evaluación anatómica	89
1.4.3. Valoración clínica de la respuesta	91
1.4.4. Valoración Radiológica de la respuesta	91
1.4.4.1 Técnicas de imagen convencionales	91
1.4.4.2 Resonancia Magnética Nuclear (RM) como método principal de valoración radiológica de la respuesta a QTN	93
1.4.5. Valoración anatomopatológica de la respuesta	119
1.4.5.1 Miller y Payne(MyP) y Residual Cancer Burden (RCB)	121
1.4.5.2 Determinación de HER2	124
02	
PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	125
2.1 UTILIDAD, RELEVANCIA Y JUSTIFICACIÓN	125
2.2 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	127
2.3 OBJETIVOS	128
03	
MATERIAL Y MÉTODOS	129
3.1. POBLACIÓN	129
3.1.1. Criterios de inclusión	129
3.1.2. Criterios de exclusión	129
3.1.3. Consideraciones éticas	130
3.2. METODOLOGÍA	130
3.2.1. Método de evaluación diagnóstica de la paciente con CM e inclusión en el plan de QTN	130
3.2.2. Metodología de valoración de la respuesta a QTN	132
3.2.2.1. Protocolo de RM para evaluación de la respuesta	132
3.2.2.2. Estudio anatomopatológico en Mama y Axila	133
3.3. ALGORITMO DE MANEJO SEGUIDO	135
3.4. ANÁLISIS DE LOS DATOS	135
3.4.1. Tipo de estudio	135
3.4.2. Variables del estudio	136

3.4.2.1. Variables independientes	136
3.4.2.2. Variables dependientes	141
3.4.3. Análisis estadístico	142
04	143
RESULTADOS	
4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA SERIE	143
4.1.1. Aspectos clínico epidemiológicos	143
4.1.2. Aspectos relacionados con la RM antes y después de la QTN	145
4.1.3. Aspectos relacionados con la H-P y estadificación del tumor	147
4.1.4. Inmunohistoquímica	151
4.1.5. Tratamientos recibidos	153
4.1.6. Respuesta (RR y RP) a la QTN	156
4.1.7. Puntos destacables de interés	157
4.2. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA SERIE CON RESPECTO A LA RESPUESTA RADIOLÓGICA (RR) EN MAMA Y AXILA	158
4.2.1. Porcentaje global de respuesta	158
4.2.2. Análisis de los factores que influyen en la RR	158
4.2.2.1. Análisis univariante	158
4.2.2.2. Análisis multivariante y de regresión logística	176
4.2.3. Puntos destacables de interés	178
4.3. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA SERIE CON RESPECTO A LA RESPUESTA PATOLÓGICA (RP) EN MAMA Y AXILA	180
4.3.1. RP EN LA MAMA	180
4.3.1.1. Porcentaje global de respuesta	180
4.3.1.2. Análisis de los factores que influyen en la RP tumoral en la mama	180
4.3.1.2.1. Análisis univariante	180
4.3.1.2.2. Análisis multivariante y de regresión logística	199
4.3.1.3. Puntos destacables de interés	200
4.3.2. RP EN AXILA(RPA)	201
4.3.2.1. Porcentaje global de respuesta	201
4.3.2.2. Análisis de los factores que influyen en la RP Axilar	201
4.3.2.2.1. Análisis univariante	201
4.3.2.2.2. Análisis multivariante y de regresión logística	221
4.3.2.3. Puntos destacables de interés	223
4.4. ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE RESPUESTAS	224
4.4.1. Análisis de correlación	224
4.4.2. Puntos destacables de interés	225

05		226
DISCUSIÓN		
5.1. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES		226
5.2. EN RELACIÓN A LA RESPUESTA RADIOLÓGICA (RR) EN MAMA Y AXILA		233
5.2.1. Respecto al porcentaje global de respuesta		233
5.2.2. Respecto a los factores que influyen en la RR		234
5.3 EN RELACIÓN A LA RESPUESTA PATOLÓGICA (RP) EN MAMA Y AXILA		242
5.3.1. RP EN MAMA		242
5.3.1.1. Sobre el porcentaje global de respuesta		242
5.3.1.2. Sobre los factores que influyen en la RP en la mama		245
5.3.2. RP EN AXILA		251
5.3.2.1. Sobre el porcentaje global de respuesta		251
5.3.2.2. Sobre los factores que influyen en la RP Axilar		253
5.4. EN RELACIÓN A LA CONCORDANCIA ENTRE RESPUESTAS		260
5.5. LIMITACIONES Y APORTACIONES DEL ESTUDIO		262
06		
CONCLUSIONES		263
07		
BIBLIOGRAFÍA		264
08		
ANEXOS		297

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1	Número de casos y tasa de incidencia /100.000 de cáncer de mama por grupo de edad 2003-2007	6
Tabla 1.2.	Casos y tasas de incidencia/100.000 ajustadas por edad (PEE) de cáncer de mama por periodo y comportamiento. Región de Murcia 1983-2007	7
Tabla 1.3.	Tasas de incidencia/100.000 de cáncer de mama in situ por grupo de edad y periodo. Región de Murcia 1983-2007	8
Tabla 1.4.	Tasas de incidencia/100.000 de CM invasivo grupo de edad y periodo. Región de Murcia 1983.2007	9
Tabla 1.5.	(PCA) en la incidencia de CM según comportamiento. Región de Murcia 1983-2007	10
Tabla 1.6.	Grupos histológicos de CM Región de Murcia 2003-2007	11
Tabla 1.7.	Tasas de incidencia/100.000 de cáncer de mama ajustadas por edad (población europea). Región de Murcia	11
Tabla 1.8.	Supervivencia observada (%) de CM por grupo de edad. Región de Murcia, 2000-2003	12
Tabla 1.9.	Supervivencia relativa de CM e intervalo de confianza (IC 95%) en la región de Murcia. 2000-2003	13
Tabla 1.10.	RIE e IC de CM por áreas de salud de laRM.2003-2007	14
Tabla 1.11.	Factores de riesgo y RR	15
Tabla 1.12.	Million Women Study Collaborators, 2003	19
Tabla 1.13.	Clasificación TNM. Tumor primario "T"	28
Tabla 1.14.	Clasificación TNM: Ganglios linfáticos regionales "N"	29
Tabla 1.15.	Clasificación TNM: Metástasis a distancia "M"	29
Tabla 1.16.	Clasificación patológica ganglionar TNM:(pN)	30
Tabla 1.17.	Clasificación patológica metastásica TNM:(pM)	31
Tabla 1.18.	Clasificación TNM por estadios	31
Tabla 1.19.	Factores pronósticos y predictivos en CM	33
Tabla 1.20.	Clasificación histológica del CM según pronóstico	36
Tabla 1.21.	Descripción del grado histológico de SBR Y Nottingham y su relación con la mortalidad a los 5 y 15 años	38
Tabla 1.22.	Características de los subtipos moleculares de cáncer de mama	48
Tabla 1.23.	Firmas genéticas	59
Tabla 1.24.	pRC en subgrupos estratificados (SABCS, December 9-13,2014)	77
Tabla 1.25.	Ventajas e inconvenientes de la BSGC antes o después de la QTN. (I.Roca Bielsa, S. Vidal-Sicart)	83
Tabla 1.26.	Hitos en el desarrollo industrial del diagnóstico radiológico del CM	92
Tabla 1.27.	Resultados quirúrgicos de metaanálisis de Plana y colaboradores	107
Tabla 1.28.	Tipos de intervención tras el diagnóstico por la imagen con RM	108
Tabla 1.29.	Biomarcadores de imagen/"targets" en RM. Importancia de tamaño tumoral, permeabilidad vascular marcadores surrogados, etc., en la evaluación de la respuesta a QTN	111
Tabla 1.30.	Clasificación de Miller y Payne	121
Tabla 1.31.	Grado de supervivencia acorde a clasificación de M y P	121
Tabla 1.32.	Clasificación Residual Cancer Burden	122

Tabla 3.1.	Categorías BI-RADS	137
Tabla 4.1.	Distribución en relación a variables cuantitativas relacionadas con la edad	143
Tabla 4.2.	Frecuencia de distribución de variables cualitativas clínico epidemiológicas	144
Tabla 4.3.	Aspectos relacionados con el tumor en RM previa a QTN	145
Tabla 4.4.	Aspectos relacionados con el tumor en RM post QTN	146
Tabla 4.5.	Tamaño y máximo realce tumoral en RM previa QTN	146
Tabla 4.6.	Tamaño y máximo realce tumoral en RM tras QTN	146
Tabla 4.7.	Distribución del fenotipo molecular en carcinomas infiltrantes según las recomendaciones del Consenso Internacional de Expertos de St.Gallen de 2015	152
Tabla 4.8.	Evaluación axilar y BSGC	155
Tabla 4.9.	Distribución en función de la respuesta (RR y RP) de los tumores según clasificación de Miller y Payne y Recist 1.1	156
Tabla 4.10.	Tasa y porcentaje de RR global (2 categorías)	158
Tabla 4.11.	Tasa y porcentaje de RR global (4 categorías)	158
Tabla 4.12.	Media de edad en función de la respuesta radiológica	159
Tabla 4.13.	RR en función de antecedentes familiares 1ºG	160
Tabla 4.14.	Asociación variables clínico-epidemiológicas con RR	163
Tabla 4.15.	Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM tras QTN	164
Tabla 4.16.	Relación entre morfología del tumor en RM y RR	165
Tabla 4.17.	Relación entre bordes tumorales y RR	165
Tabla 4.18.	Asociación entre realce peritumoral en RM y RR	166
Tabla 4.19.	Relación entre el realce propio del tumor y la RR	167
Tabla 4.20.	Porcentaje de CDIS asociado entre los grupos de RR	167
Tabla 4.21.	Relación entre histopatología y estadificación tumoral con RR	169
Tabla 4.22.	Asociación de RH, Ki 67c y HER-2 con RR	170
Tabla 4.23.	Relación entre valores medios de RH y Ki 67 con RR	171
Tabla 4.24.	Relación entre tipo de QTN recibida y RR	172
Tabla 4.25.	Relación entre administración de Trastuzumab y RR	173
Tabla 4.26.	Relación entre cirugía realizada y RR	173
Tablas 4.27.	Relación entre reconstrucción inmediata y RR	173
Tabla 4.28.	Asociación entre afectación axilar y RR	174
Tabla 4.29.	Relación entre realización de BSGC y RR	174
Tabla 4.30.	Asociación entre BSGC y RR	175
Tabla 4.31.	Asociación entre RR y RP tumoral en mama y axila	176
Tabla 4.32.	Modelo de regresión logística de la Respuesta Radiológica (RR)	177
Tabla 4.33.	Bondad del estudio para evaluar la RR	178
Tabla 4.34.	Tasa y porcentaje de RP en mama global (2 categorías).	180
Tabla 4.35.	Media de edad en función de la respuesta patológica tumoral en la mama	181
Tabla 4.36.	Asociación variables clínico-epidemiológicas con RP del tumor en la mama	184
Tabla 4.37.	Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM pre-QTN y asociación con RP	185
Tabla 4.38.	Relación entre morfología del tumor en RM pre-QTN y RP	186
Tabla 4.39.	Relación variables RM pre-QTN y RP del tumor en la mama	187
Tabla 4.40.	Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM post-QTN y asociación con RP	187
Tabla 4.41.	Relación variables RM post-QTN y RP del tumor en la mama	189

Tabla 4.42.	Porcentaje de CDIS asociado entre los grupos de RP en la mama	190
Tabla 4.43.	Relación entre histopatología y estadificación tumoral con RP en la mama	192
Tabla 4.44.	Asociación de RH y HER-2 con RP en la mama	193
Tabla 4.45.	Relación entre valores medios de RH y Ki 67 con RP en la mama	194
Tabla 4.46.	Relación entre tipo de QTN recibida, trastuzumab y RP en la mama	195
Tabla 4.47.	Relación reconstrucción inmediata y RP en la mama	196
Tabla 4.48.	Asociación terapia hormonal adyuvante y RP en la mama	196
Tabla 4.49.	Relación entre positividad o no de BSGC y RP en la mama	197
Tabla 4.50.	Relación entre aspectos de BSGC y RP del tumor mamario	197
Tabla 4.51.	Relación entre RR y RP del tumor mamario	198
Tabla 4.52.	Modelo de regresión logística de la Respuesta Patológica (RP) del tumor en la mama	199
Tabla 4.53.	Bondad del estudio para evaluar la RP del tumor mamario	200
Tabla 4.54.	Tasa y porcentaje de RPA (2 categorías)	201
Tabla 4.55.	Media de edad en función de la respuesta patológica axilar	202
Tabla 4.56.	Asociación entre percepción de la lesión y RPA	204
Tabla 4.57.	Asociación de las variables clínico-epidemiológicas con RPA	205
Tabla 4.58.	Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM pre-QTN y asociación con RPA	206
Tabla 4.59.	Relación variables RM pre-QTN y RPA	208
Tabla 4.60.	Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM post-QTN y asociación con RPA	209
Tabla 4.61.	Resumen de variables cualitativas relacionadas con el tumor en RM post-QTN y asociación con RPA	210
Tabla 4.62.	Porcentaje de CDIS asociado entre los grupos de RPA	210
Tabla 4.63.	Asociación distribución tumoral y RPA	211
Tabla 4.64.	Relación estadio clínico pre-QTN y RPA	212
Tabla 4.65.	Relación entre H-P y Estadificación con RPA	213
Tabla 4.66.	Relación entre RE c (10%) y RPA	214
Tabla 4.67.	Relación entre RP c (10%) y RPA	214
Tabla 4.68.	Relación entre RH y Ki 67 (%) con RPA	215
Tabla 4.69.	Relación entre tipo de QTN recibida, trastuzumab y RPA	217
Tabla 4.70.	Relación entre cirugía realizada y RPA	217
Tabla 4.71.	Relación reconstrucción inmediata y RPA	217
Tabla 4.72.	Relación entre realización de BSGC y RPA	218
Tabla 4.73.	Aspectos de la BSGC y su relación con la RPA	219
Tabla 4.74.	Asociación entre afectación axilar y RPA	219
Tabla 4.75.	Relación entre RR y RPA	220
Tabla 4.76.	Relación entre RP en mama y RPA	220
Tabla 4.77.	Modelo de regresión logística de la Respuesta Patológica Axilar (RPA)	221
Tabla 4.78.	Bondad del estudio para evaluar la RPA	222
Tabla 4.78.	Bondad del estudio para evaluar la RPA	224
Tabla 5.1.	Diferencias en la tasa de rRC y pRC entre estudios publicados	231
Tabla 5.2.	Ensayos clínicos de Neoadyuvancia y tasas de pRC	243
Tabla 5.3.	Estudios que analizan la capacidad de la RM para predecir pRC y tumor residual	245
Tabla 5.4.	Relación entre inmunofenotipo tumoral y RP local en la mama en los estudios publicados	249
Tabla 5.5.	Estudios y ensayos clínicos de Neoadyuvancia y tasas de RPA	252

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1.	Distribución geográfica de RIE por áreas de salud.	14
Figura 1.2.	Evolución y transformación de células normales epiteliales hacia la atipia y la invasión	23
Figura 1.3.	Carcinoma ductal invasivo: Proliferación celular con formación de túbulos y nidos sólidos	23
Figura 1.4.	Proliferación intraductal de células monomorfas con presencia de luces secundarias rígidas. Carcinoma ductal in situ cribiforme y papilar	24
Figura 1.5.	Carcinoma lobulillar infiltrante	24
Figura 1.6.	Carcinoma lobulillar infiltrante: Proliferación de células de pequeño tamaño que forman hileras	25
Figura 1.7.	Estudio molecular básico (IHQ y FISH)	43
Figura 1.8.	Dna Arrays y estudio molecular múltiple	44
Figura 1.9.	Era Proteómica (estudio de proteínas que configuran un gen)	44
Figura 1.10.	Distribución según patrón de receptores en subtipos Luminales A basado en expresión de ARNm De Prat y Perou	48
Figura 1.11.	Distribución según patrón de receptores en subtipos Luminales B basado en expresión de ARNm De Prat y Perou	49
Figura 1.12.	Distribución según patrones de receptores en subtipos Basal-like basado en expresión de ARNm De Prat y Perou	51
Figura 1.13.	Distribución según patrón de receptores en subtipos Her2 basado en expresión de ARNm De Prat y Perou	52
Figura 1.14.	Distribución según patrón de receptores en subtipos Claudin-low basado en expresión de ARNm De Prat y Perou	53
Figura 1.15.	Comité de expertos multidisciplinar de Unidad de Mama H.C.U.V.A	62
Figura 1.16.	Estudio NSABP B-18. No diferencias significativas en las supervivencias entre QTN y QTA	65
Figura 1.17.	Estudio EORTC. No diferencias significativas en las supervivencias entre QTN y QTA	66
Figura 1.18.	Estudio EORTC. Mayor tasa de cirugía conservadora con QTN	66
Figura 1.19.	Imagen de cirugía conservadora de mama. Acto quirúrgico	84
Figura 1.20.	Técnica de marcaje prequirúrgico en cirugía conservadora de mama: ROLL	86
Figura 1.21.	Técnica de localización de ganglio centinela con gammasonda	86
Figura 1.22.	Imágenes comparativas en MMG y ecografía de un CM izquierdo	93
Figura 1.23.	Frahn Hasse. Fotografía tomada en 1981	94
Figura 1.24.	Imágenes de RM en sus diferentes secuencias (T1-2 supresión grasa)	95
Figura 1.25.	Equipo actual de RM utilizado en patología mamaria	96

Figura 1.26.	Mecanismos de respuesta de tumor frente a los fármacos antiangiogénicos o tratamiento neoadyuvante. (Sentis M. Master Mastología V Edición. Fundación Tejerina 2013-2015)	97
Figura 1.27.	Mecanismo de acción de los fármacos antiangiogénicos en el tratamiento del CM. (Sentis M. Master Mastología V Edición. Fundación Tejerina 2013-2015)	97
Figura 1.28.	Modelos multiparamétricos: Parámetros medibles en el sistema farmacocinético, modelo bicompartimental en la RMN de mama	99
Figura 1.29.	Curva cinética de captación normalizada o tipo 1 con el análisis de sus parámetros correspondientes (k_{trans} , k_{ep} , pico de realce máximo y V_{ev})	100
Figura 1.30.	Sistema de puntuación de Baum y Fischer en función de morfología y cinética de captación de contraste de los tumores en RMN	100
Figura 1.31.	Clasificación de las puntuaciones atribuidas según criterios de Fischer y Baum	101
Figura 1.32.	Aumento del ADC y por tanto indicativo de respuesta tumoral	102
Figura 1.33.	Disminución/estabilidad en el ADC indicativo de no respuesta tumoral	103
Figura 1.34.	Metaanálisis de MN Plana y colaboradores. RM en la estadificación del CM	104
Figura 1.35.	Validez diagnóstica de la RM en la detección de lesiones adicionales en la mama afecta (panel izquierdo; n=19) y en la mama contralateral (panel derecho; n=15)	105
Figura 1.36.	Valores predictivos positivos (VPP) en la detección de lesiones en la mama afecta (panel izquierdo; n=40) y en la mama contralateral (panel derecho; n=30)	105
Figura 1.37.	Lesiones adicionales homo y contralaterales en RM	106
Figura 1.38.	Imagen en RM de CM contralateral	106
Figura 1.39.	Tasa comparativa de cirugía conservadora vs Mastectomía tras diagnóstico con RMN (DEU ANYS DE CÀNCER DE MAMA UDIAT-CENTRE DIAGNÒSTIC, SA)	108
Figura 1.40.	Respuesta parcial. Focos microscópicos. RM, MMG A-P	110
Figura 1.41.	Provenzale JM Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods	111
Figura 1.42.	Biomarcadores en RM y su relación con la obtención de las imágenes en RM	112
Figura 1.43.	Análisis farmacocinético. Modelo tricompartmental dinámico en RM (Melcior Sentís i Crivellé, 2013)	113
Figura 1.44.	Efecto de la incorporación de la imagen multiparamétrica en la RM	113
Figura 1.45.	Valoración de la respuesta radiológica de CM por RM (r RC) (Sentís M, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell)	115
Figura 1.46.	Imágenes de recidiva local ipsilateral en mama operada: MMG y RM	118
Figura 1.47.	Imágenes de RM: Recidiva local en paciente con CM previo	118
Figura 1.48.	Calculadora MD Anderson para obtener grado de respuesta RCB	123
Figura 1.49.	Importancia y valor del HER-2 en el CM	124
Figura 3.1.	RM 1,5 T (U. Mama H.C.U.V.A)	132
Figura 3.2.	Secuencia de actuación en el manejo de las pacientes del estudio	135

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.1.	Incidencia de cáncer de mama en España 2000-2004	2
Gráfico 1.2.	Tasas de mortalidad por cáncer de mama. España y Murcia 1980-2010	4
Gráfico 1.3.	Tasas de mortalidad e incidencia de CM por año. Región de Murcia	5
Gráfico 1.4.	Distribución de frecuencias del cáncer en la mujer por tipo de tumor. Región de Murcia 2003-2007	5
Gráfico 1.5.	Tasas de incidencia de cáncer de mama por grupo de edad Región de Murcia 2003-2007	6
Gráfico 1.6.	Tasas de incidencia de cáncer de mama ajustadas por edad, periodo y comportamiento del tumor. Región de Murcia 1983-2007	7
Gráfico 1.7.	Tasa de incidencia de cáncer de mama in situ por grupo de edad y periodo Región de Murcia 1983-2007	8
Gráfico 1.8.	Tasa de incidencia de CM invasivo por grupo de edad y periodo. Región de Murcia 1983.2007	9
Gráfico 1.9.	Supervivencia de CM por grupo de edad. RM.2000-2003	13
Gráfico 1.10.	(A) Respuesta patológica completa (pRC) en mama;(B) pRC en axila.(Bevacizumab y Carboplatino)	75
Gráfico 1.11.	Mayor % de pRC en tumores con receptores hormonales negativos. GEPARSIXTO	76
Gráfico 1.12.	Mayor % de pRC en la rama o brazo que asocia el Carboplatino. GEPARSIXTO	76
Gráfico 1.13.	Pronóstico en función de la definición de pRC	120
Gráfico 1.14.	SLE y SG en CM con afectación axilar tratado con QTN. pRC en la mama y en la axila	120
Gráfico 1.15.	Supervivencia global según grado de respuesta histológica a la QTN. Myller y Payne	122
Gráfico 4.1.	Distribución de CM según grado de diferenciación H-P	147
Gráfico 4.2.	Tipos histológicos de carcinomas	147
Gráfico 4.3.	Distribución tumoral de los tumores mamarios del estudio	148
Gráfico 4.4.	Proporción de número de tumores presentados por las pacientes	148
Gráfico 4.5.	Grado de asociación de CDIS en el estudio	149
Gráfico 4.6.	Asociación de necrosis en el tumor	149
Gráfico 4.7.	Distribución por estadios antes del tratamiento con QTN	150
Gráfico 4.8.	Distribución por estadios tras el tratamiento con QTN	150
Gráfico 4.9.	Distribución comparativa por estadios de los tumores antes y después del tratamiento neoadyuvante	151

Gráfico 4.10.	Expresión de RH, Ki-67 y HER-2 en los tumores de mama	152
Gráfico 4.11.	Distribución según regímenes de QTN recibida	153
Gráfico 4.12.	Proporción de pacientes tratadas con trastuzumab	153
Gráfico 4.13.	Tratamiento quirúrgico de los tumores de mama tras la QTN	154
Gráfico 4.14.	Distribución de pacientes con TH adyuvante	155
Gráfico 4.15.	RR en función de BRCA 1 y 2 +/-.	161
Gráfico 4.16.	RR en función de la lesión ecográfica mamaria	162
Gráfico 4.17.	Relación entre tipo de curva en RM y RR	166
Gráfico 4.18.	Asociación entre tipo histológico y RR	168
Gráfico 4.19.	Asociación entre inmunofenotipos y RR	172
Gráfico 4.20.	Influencia de la forma de responder en RM en la RR	175
Gráfico 4.21.	RP en función de antecedentes familiares 1ºG	182
Gráfico 4.22.	Relación entre el realce propio del tumor en RM post-QTN y la RP tumoral en la mama	189
Gráfico 4.23.	Asociación entre estadio tumoral “y” post-QTN y RP en la mama	191
Gráfico 4.24.	Asociación Ki 67 c (14%) y RP en la mama	193
Gráfico 4.25.	Asociación entre inmunofenotipos y RP en la mama	194
Gráfico 4.26.	Relación entre cirugía realizada y RP	196
Gráfico 4.27.	Asociación entre RP en mama y axila	198
Gráfico 4.28.	RPA en función del uso de Achos o Ths	203
Gráfico 4.29.	Relación entre número de tumores y RPA	211
Gráfico 4.30.	Relación estadio clínico post-QTN y RPA	213
Gráfico 4.31.	Asociación entre Ki 67 c (14%) y RPA	215
Gráfico 4.32.	Asociación entre inmunofenotipos y RPA	216
Gráfico 4.33.	Asociación terapia hormonal adyuvante y RPA	218

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACHOS	Anticonceptivos hormonales orales
AJCC	American Joint of Comitte on Cancer
AC	Adriamicina-Ciclofosfamida
ADC	Coeficiente de difusión aparente
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AECC	Asociación española contra el cáncer
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia por aspiración de vacío
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
BSGC	Biopsia selectiva de ganglio centinela
CC	Cirugía Conservadora
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CISH	Chromogenic in situ hybridization(Hibridación cromogénica in situ)
CK	Citoqueratina
CLI	Carcinoma lobulillar in situ
CM	Cáncer de mama
CTA	Células tumorales aisladas
CTC	Células tumorales circulantes
cRC	Respuesta clínica completa
D	Docetaxel
DT	Desviación típica
E	Especificidad
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
FEC	Fluoracilo-Epirrubicina-Ciclofosfamida
FR	Factores de riesgo
FISH	Fluorescence in situ hybridization (Hibridación fluorescente in situ)
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
GC	Ganglio centinela
HER 2	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2
HT	Hormonoterapia
HP	Histopatología
IC	Intervalo de confianza

ILV	Invasión linfovascular
IHQ	Inmunohistoquímica
LA	Linfadenectomía axilar
MMG	Mamografía
MMP	Mamaprint
MRM	Mastectomía radical modificada
MP	Menopausia
MQ	Menarquia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPI	Índice pronóstico de Nottingham
NSABP	National surgical adjuvant breast and bowel project
OMS	Organización Mundial de la salud
OR	Odds Ratio
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PCA	Porcentaje de incremento anual
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEE	Población europea estándar
PME	Población mundial estándar
pRC	Respuesta patológica completa
QTA	Quimioterapia adyuvante
QTN	Quimioterapia neoadyuvante
RE	Receptores de estrógenos
RIE	Razón de incidencia estandarizada
RM	Resonancia Magnética
ROR	Risk of recurrence (Riesgo de recurrencia)
RP	Receptores de progesterona
RPA	Respuesta patológica axilar
RR	Respuesta radiológica
RT	Transcriptasa inversa
rRC	Respuesta radiológica completa
RS	Recurrence score (escala de puntuación de recurrencia)
RH	Receptores Hormonales
S	Sensibilidad
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SBS	Scarff Bloom Richardson
SG	Supervivencia Global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Taxanos
TAC	Tomografía axial computarizada
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TN	Triple negativo
TNM	Tamaño del tumor, ganglios linfáticos, metástasis a distancia
TSP	Terapia sistémica primaria
UICC	Unidad Internacional contra el cáncer
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

01

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1 .CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud pública de primera magnitud tanto por su incidencia como por su mortalidad asociada y el consumo de recursos que conlleva. Actualmente, se trata de la neoplasia maligna más frecuente en la mujer occidental (18.4% de los cánceres femeninos) y la primera causa de muerte por cáncer en la misma ^{1,2}.

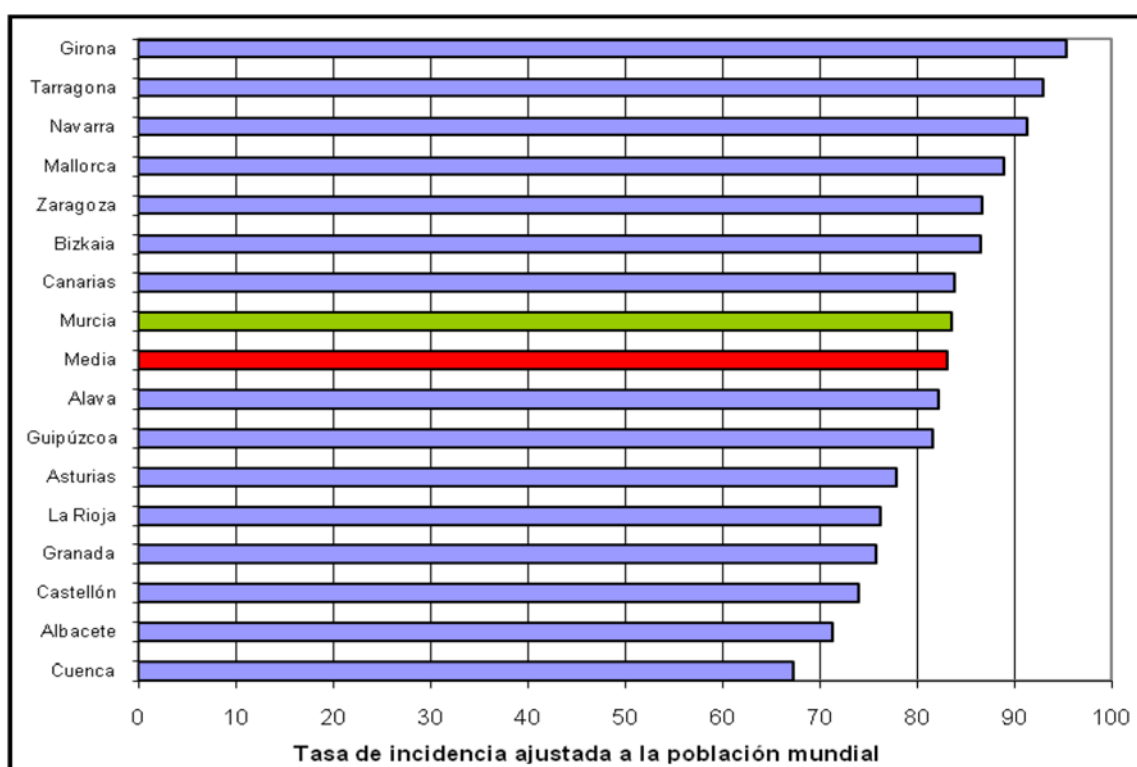
La patología mamaria y en especial el cáncer, han sufrido y están sufriendo importantes modificaciones conceptuales en su diagnóstico y tratamiento. Han aparecido nuevas técnicas diagnósticas, así como importantes avances en técnicas de imagen conocidas (como la RM), que llegan a variar los tratamientos y las pautas de seguimiento.

Quizás lo más destacado , en el momento actual y dentro de la patología mamaria maligna, sea el impacto de la biología en la caracterización del tumor y en las opciones terapéuticas, adquiriendo gran relevancia el grado histológico como reflejo de la misma. Hoy en día se sabe que el cáncer de mama no debe ser considerado una sola enfermedad, sino una entidad heterogénea que incluye diferentes grupos de procesos en relación a su manera de presentarse, biología, comportamiento clínico y respuesta a la terapia. Por todo esto, es preciso no solo entenderla como un concepto aislado, sino saberla imbricar en el resto de la medicina y con la ayuda de otras especialidades, en el contexto de un manejo multidisciplinar.

“El cáncer de mama es una enfermedad lo suficientemente importante para que no la trate un solo médico” (Consenso Interprofesional/ www.sedim.es)

1.1.1. EL CÁNCER DE MAMA EN EL MUNDO. EPIDEMIOLOGÍA

Según los últimos datos de incidencia de cáncer disponibles de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), en su serie de publicaciones periódicas de incidencia de cáncer en cinco continentes, las tasas más elevadas se han observado en USA, donde una de cada 8-11 mujeres lo padecerá a lo largo de su vida ³, y cada año se contabilizarán 180.000 casos nuevos, falleciendo 46.300 pacientes anualmente en este país (cada año se presentan en el mundo cercanamente al millón de casos nuevos). Las tasas más bajas se observaron en la India. En España (Gráfica 1.1), las tasas oscilaron entre 67 y 95 / 100.000 mujeres.



Gráfica 1.1: Incidencia de cáncer de mama en España 2000-2004.

Su incidencia en Europa y Estados Unidos, crece a un ritmo de un 3% cada 10 años, en los últimos 40 años ⁴, aunque su mortalidad no ha crecido, posiblemente por los avances diagnósticos y terapéuticos; observándose el mayor aumento de riesgo en el grupo de mayor edad.

En Europa las cifras alcanzan en algunos países 100 casos por cada 100.000 mujeres sanas, siendo la mortalidad de 32 por 100.000.

Como ya se ha comentado, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama en los países desarrollados ha pasado de ser 1 entre 20 a 1 entre 8 en los últimos 20 años, permitiendo en España esperar entre 30 a 35 nuevos casos por 100.000 mujeres y año ⁵ (siendo la incidencia nula por debajo de los 15 años), y de 150 a 200 nuevos casos por 100.000 mujeres y año en edades menopáusicas ⁶.

La mortalidad debida al cáncer de mama está descendiendo en las últimas décadas. Entre 1980 y 2010 las tasas de mortalidad por cáncer de mama han descendido en España un 10% (alrededor de un 2% al año). (Cada año fallecen 5.800 mujeres en España por cáncer de mama). La edad media al fallecimiento por cáncer de mama en España es de 66 años.

De esta forma, la supervivencia ha mejorado notablemente en la última década y se espera que esta tendencia continúe. La supervivencia por CM en España es superior a la media Europea, que se sitúa en el 78%, y está próxima a la de países como Francia, Suecia, Islandia o Estados Unidos (80%) ².

Este descenso en las tasas de mortalidad, se debe en gran parte al efecto de la detección precoz mediante los programas de cribado del cáncer de mama, así como a la mayor eficacia de los tratamientos oncológicos y técnicas de imagen, desarrolladas en los últimos años de modo importante, como la mamografía digital, la ecografía tridimensional y la resonancia magnética, en cuya relevancia y utilidad en el tratamiento y seguimiento del CM ⁷, se centra este trabajo.

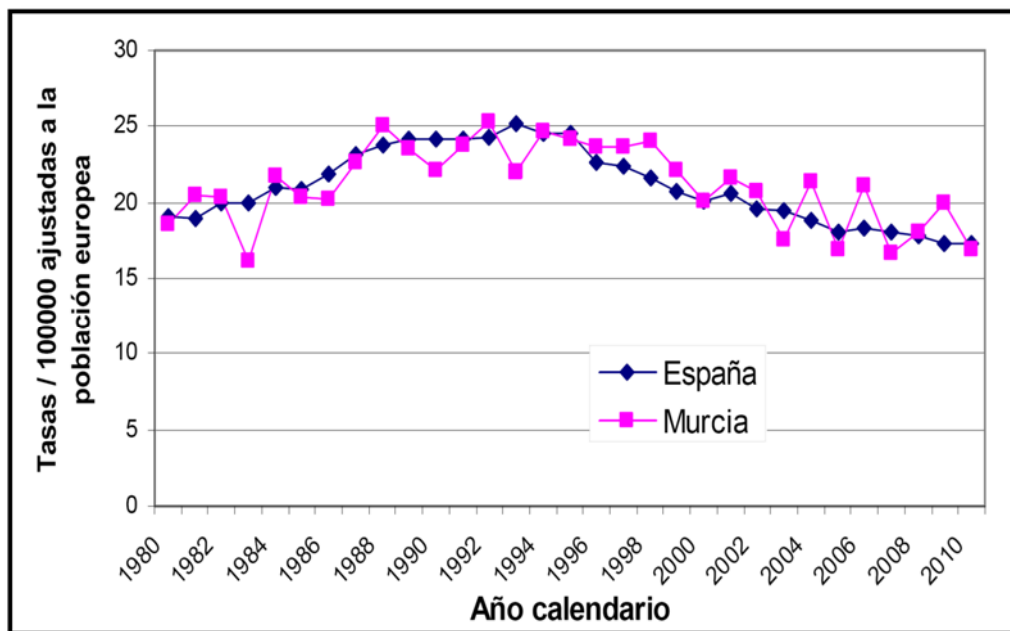
1.1.2. EL CÁNCER DE MAMA EN LA REGIÓN DE MURCIA

Entre 2000 y 2004, según los datos del IARC ¹, la tasa de incidencia de cáncer de mama en la región de Murcia era de 84/100.000 situándose en la media de las regiones españolas que disponen de información sobre incidencia basada en registros poblacionales de cáncer (gráfica 1.1).

El registro de Cáncer de Murcia y el Registro de Mortalidad, dependientes del Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública, son los responsables de medir la incidencia y la mortalidad por tumores malignos en la región de Murcia.

Cada año fallecen 180 mujeres por cáncer de mama en Murcia. La mortalidad por CM representa el 16% del total de las muertes por cáncer en mujeres tanto en Murcia como en España. Entre las 10 primeras causas de muerte en mujeres, figura el cáncer de mama en sexta posición en Murcia en 2010 (www.murciasalud.es).

Las tasas de mortalidad ajustadas a la población europea estándar (PEE), tanto en España como en la región de Murcia, desde 1980 a 2010 han oscilado entre 17 y 25/100.000 mujeres (Gráfica 1.2). La mortalidad más elevada se ha observado a mediados de los años noventa, con un máximo en España en 1993 y en Murcia en 1992, momento a partir del cual las tasas de mortalidad inician un descenso continuado hasta 2010. La mortalidad al final del periodo analizado es menor que la mortalidad al inicio del periodo.

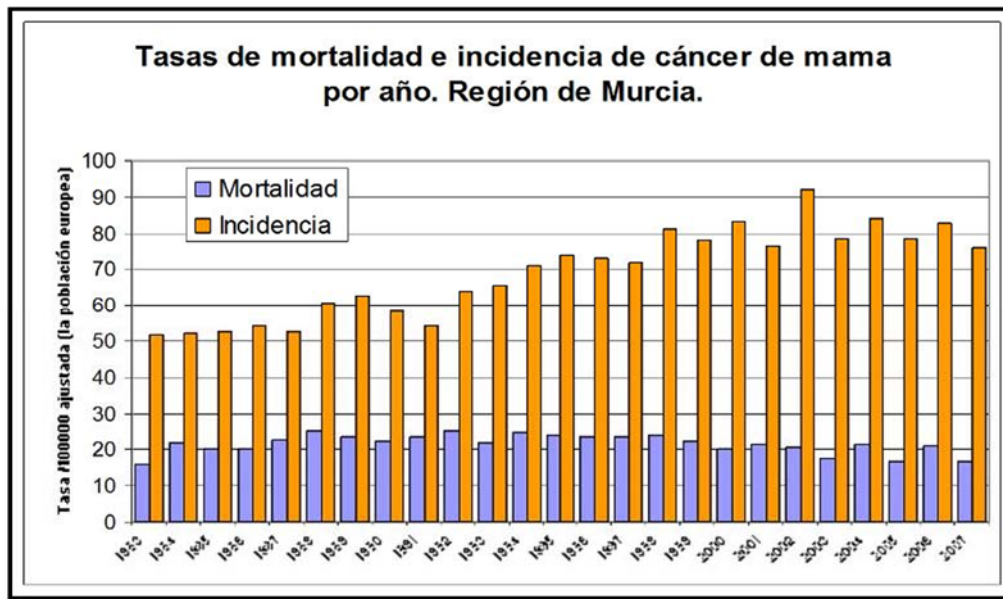


Gráfica 1.2: Tasas de mortalidad por cáncer de mama. España y Murcia 1980-2010.

Mediante el análisis de puntos de cambio en la tendencia se observa en España un aumento en la tendencia del 2,8% anual hasta 1989. A partir de 1994 la mortalidad disminuye de forma significativa. En la región de Murcia la inversión de la tendencia ascendente a la descendente se observa en 1992, momento a partir del cual disminuye la mortalidad por CM un 1,9% de forma significativa.

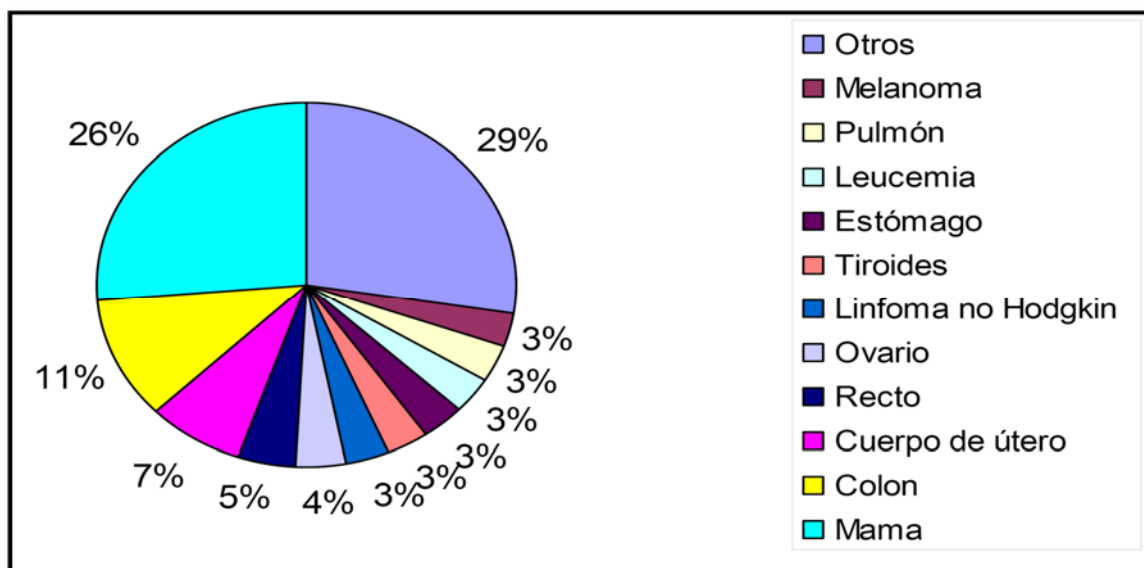
La razón mortalidad/incidencia en porcentaje es del 32% indicando una diferencia importante entre la incidencia y la mortalidad.

En la gráfica 1.3 se observa que la diferencia entre incidencia y mortalidad aumenta a lo largo del tiempo por disminución de la mortalidad y elevación de la incidencia. La razón mortalidad/incidencia es más elevada al principio del periodo que al final, indicando una disminución de la letalidad del CM a lo largo del tiempo.



Gráfica 1.3: Tasas de mortalidad e incidencia de CM por año. Región de Murcia.

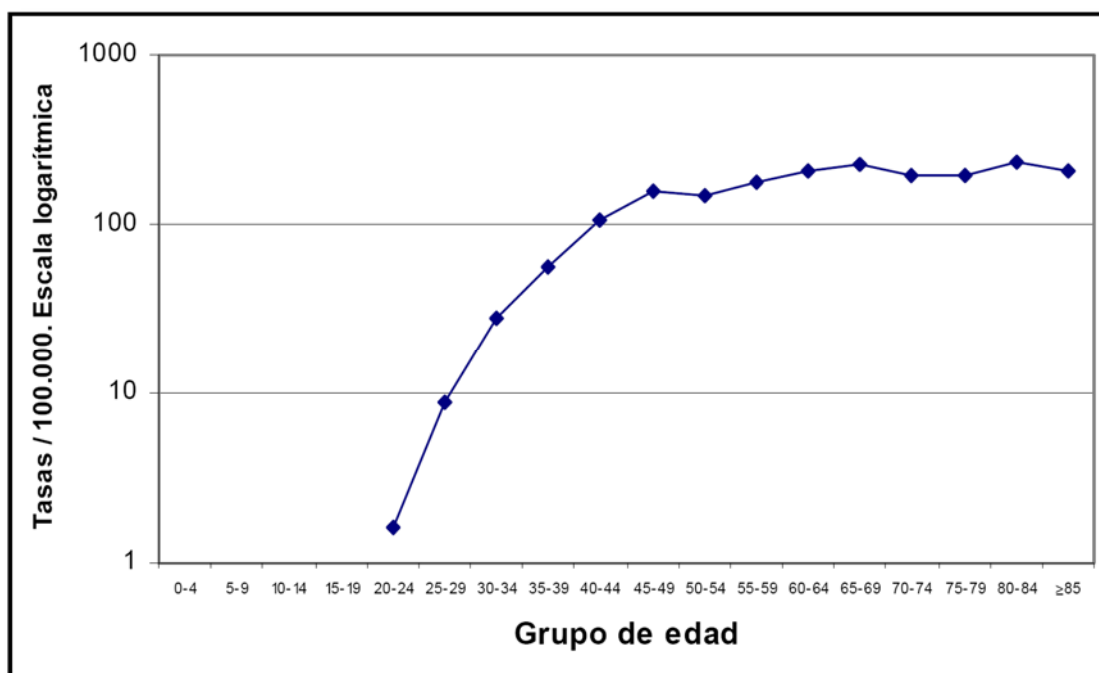
El CM es el tumor que se diagnostica con más frecuencia en la población femenina de Murcia, representando un 26% del total de tumores malignos. La diferencia entre el tumor más frecuente en la mujer y el segundo en frecuencia, es de 15 puntos porcentuales (Gráfica 1.4). La mitad de los cánceres que se diagnostican en mujeres corresponden por orden de frecuencia a mama, colon, cuerpo de útero y recto.



Gráfica 1.4: Distribución de frecuencias del cáncer en la mujer por tipo de tumor. Región de Murcia 2003-2007.

A partir de los 20 años de edad empiezan a aparecer casos, con tasas muy bajas que van ascendiendo hasta alcanzar un primer pico en el grupo de 45-49 años y un segundo pico en el grupo de 65-69 años (Gráfica 1.5, Tabla 1.1). Las tasas más elevadas se presentan en el grupo de edad 80-84 años. Es de destacar, en el CM, que las tasas inician su ascenso en mujeres adultas jóvenes y a partir de 40 años se observan tasas superiores a 100 casos por cada 100.000 mujeres.

El 41% de las mujeres diagnosticadas de CM en 2003-2007 tenían entre 50 y 69 años de edad.



Gráfica 1.5: Tasas de incidencia de cáncer de mama por grupo de edad Región de Murcia 2003-2007.

Tabla 1. Número de casos y tasa de incidencia/100.000 de cáncer de mama por grupo de edad. Región de Murcia 2003-2007.																		
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85
Casos	0	0	0	0	4	26	82	157	268	338	259	293	292	307	267	226	188	120
Tasas	0	0	0	0	1,6	8,9	28,3	56,6	107,7	159,2	148,2	179,9	206,2	224,4	193,8	193,7	236,1	206,2

Tabla 1.1: Número de casos y tasa de incidencia /100.000 de cáncer de mama por grupo de edad. Región de Murcia 2003-2007.

La tasa de incidencia de CM en la región de Murcia del periodo 2003-2007 es de 85 casos por cada 100.000 mujeres. La tasa ajustada a la PEE es de 80 y la ajustada a la PME de 60/100.000.

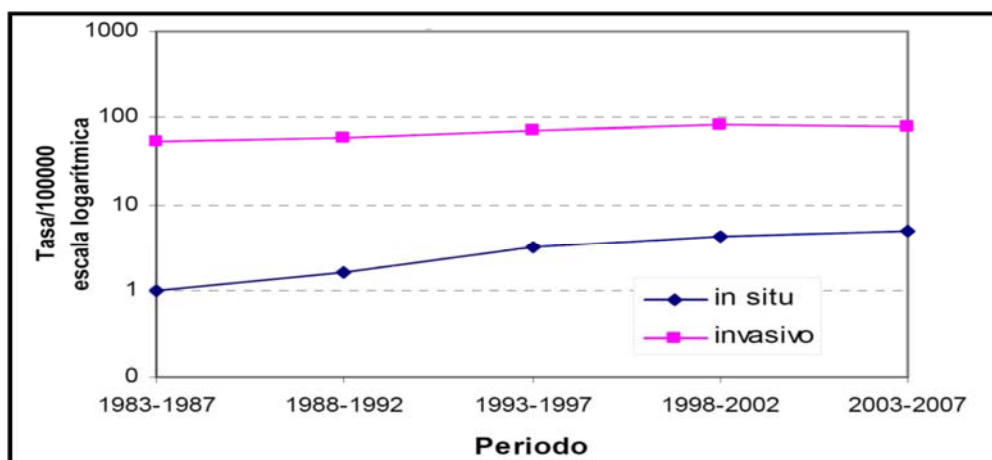
En el periodo 2003-2007 se han diagnosticado 2827 tumores invasivos y 156 in situ con una media de 597 casos nuevos cada año, lo que representa aproximadamente, que dos mujeres son diagnosticadas cada día de CM en la región de Murcia.

Tendencia de incidencia de CM

A lo largo del periodo 1983-2007 se han diagnosticado en mujeres residentes en región de Murcia 395 casos de CM in situ y 9988 casos de tumor invasivo (Tabla 1.2, Gráfica 1.6). Las tasas de CM in situ se multiplican por 10 desde el inicio del periodo analizado hasta el final y las de cáncer invasivo aumentan un 50%.

Periodo	in situ		invasivo	
	N	Tasa	N	Tasa
1983-1987	10	0,5	1225	52,7
1988-1992	37	1,6	1505	59,9
1993-1997	75	3,1	1933	71,1
1998-2002	117	4,3	2498	82,3
2003-2007	156	4,9	2827	79,9

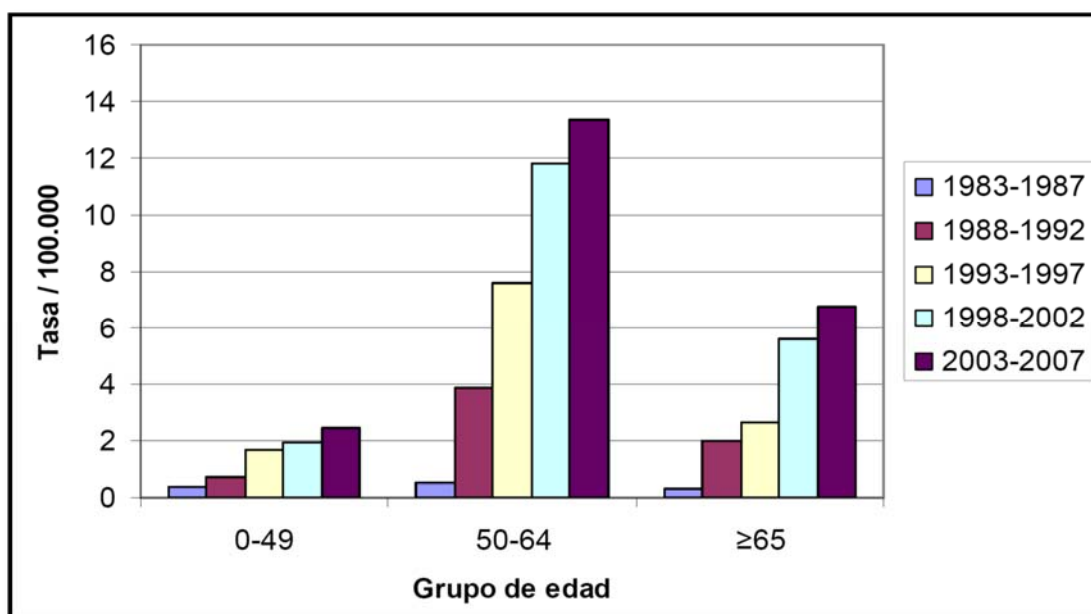
Tabla 1.2: Casos y tasas de incidencia/100.000 ajustadas por edad (PEE) de cáncer de mama por periodo y comportamiento. Región de Murcia 1983-2007.



Gráfica 1.6: Tasas de incidencia de cáncer de mama ajustadas por edad, periodo y comportamiento del tumor. Región de Murcia 1983-2007.

In situ

Para el grupo de edad de 50 a 64 años el CM in situ experimenta el mayor ascenso en incidencia a través de los sucesivos periodos. En los grupos de edad de 0 a 49 años y mayores de 64 también se observa un incremento en las tasas pero menos pronunciado (Gráfica 1.7, Tabla 1.3).



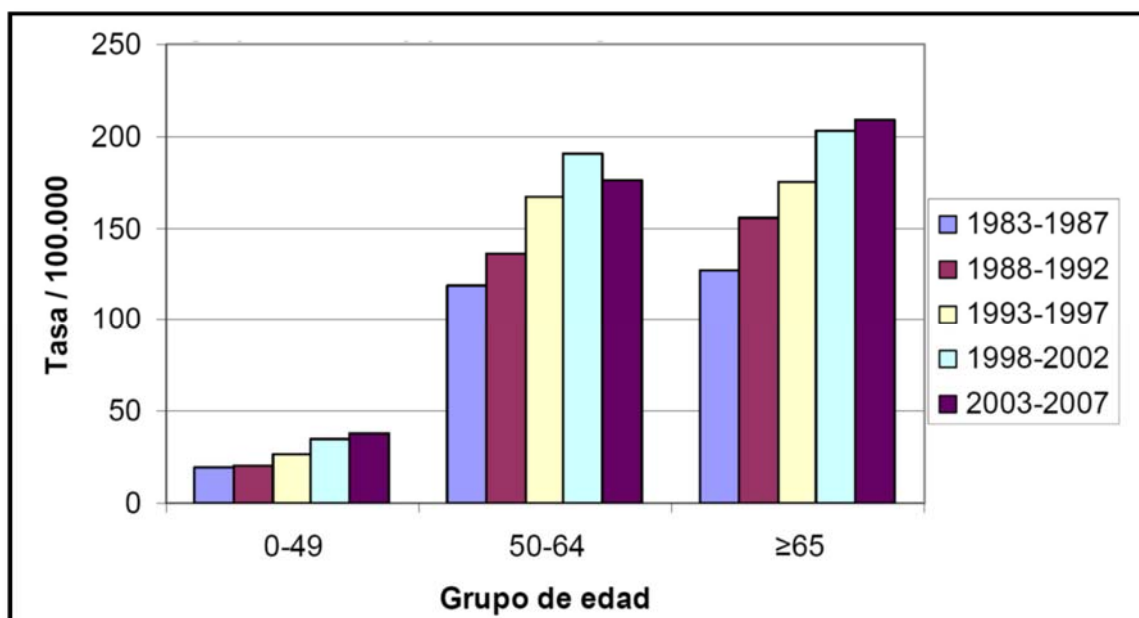
Gráfica 1.7: Tasa de incidencia de cáncer de mama in situ por grupo de edad y periodo. Región de Murcia 1983-2007.

	0-49	50-64	≥65
1983-1987	0,38	0,5	0,32
1988-1992	0,74	3,87	1,98
1993-1997	1,7	7,59	2,67
1998-2002	1,95	11,81	5,62
2003-2007	2,42	13,36	6,8

Tabla 1.3: Tasas de incidencia/100.000 de cáncer de mama in situ por grupo de edad y periodo Región de Murcia 1983-2007.

Invasivo

El mayor ascenso en la tendencia se observa en el grupo de 50-64 años, que incrementan sus tasas de 0,5 / 100.000 en el periodo 1983-1987 a 13,4 / 100.000 en el periodo 2003-2007. (Gráfica 1.8, tabla 1.4)



Gráfica 1.8: Tasa de incidencia de CM invasivo por grupo de edad y periodo. Región de Murcia 1983-2007.

	0-49	50-64	≥65
1983-1987	19,18	119,13	126,75
1988-1992	20,79	135,81	156,16
1993-1997	27,12	167,41	174,94
1998-2002	35,15	190,31	202,39
2003-2007	37,74	176,12	209,41

Tabla 1.4: Tasas de incidencia/100.000 de CM invasivo grupo de edad y periodo. Región de Murcia 1983-2007.

Cambios en la tendencia en la incidencia de CM

In situ

El porcentaje medio de incremento anual (PCA) de la tasa de CM in situ en el periodo 1983-2007 fue 7,8 (IC 95% 5,3; 10,4). El análisis para detectar puntos de inflexión en las tendencias, mostró un punto de cambio significativo en el año 1995.

Entre 1983 y 1995, el CM in situ aumentó una media del 19% anual y en el periodo 1995-2007 el incremento fue de un 3,7%, mostrándose ambas tendencias ascendentes significativas (tabla 1.5).

Invasivo

El PCA de la tasa de CM invasivo en el periodo 1983-2007 fue 2,1 (IC 95%1,7; 2,6). El análisis mostró un punto de cambio significativo en el año 2002. La tendencia fue ascendente hasta el año 2002 y en el periodo 2002-2007 se observa una tendencia descendente pero no significativa.

Tabla 5. Porcentaje de cambio anual (PCA) en la incidencia de cáncer de mama según comportamiento. Región de Murcia 1983-2007.			
In situ		Invasivo	
Periodo	PCA (IC)	Periodo	PCA (IC)
1983 - 1995	18,8 (9,1; 29,4)	1983 - 2002	2,9 (2,4; 3,4)
1995 - 2007	3,7 (0,003; 7,6)	2002 - 2007	-2,1 (-4,9; 0,7)

Tabla 1.5: (PCA) en la incidencia de CM según comportamiento. Región de Murcia 1983-2007.

Grupos morfológicos

De cada cuatro casos de CM invasivo, tres son por un carcinoma ductal infiltrante. El segundo grupo histológico en frecuencia es el carcinoma lobulillar, con un 8%. El resto de morfologías representan cada una de ellas menos del 3% de los casos (tabla 1.6).

	Casos	Frecuencia (%)
Carcinoma ductal infiltrante	2.059	72,8
Comedocarcinoma	7	0,2
Adenocarcinoma papilar	23	0,8
Carcinoma mucinoso	37	1,3
Carcinoma lobular	227	8,0
Carcinoma tubular	13	0,5
Carcinoma medular	46	1,6
Carcinoma infiltrante ductal y lobular	57	2,0
Sarcoma	19	0,7
Otras morfologías especificadas	218	7,7
Morfología no especificada	121	4,3
Total	2.827	100,0

Tabla 1.6: Grupos histológicos de CM Región de Murcia 2003-2007.

Extensión

La información relativa al TNM se recoge en el Registro de Cáncer de Murcia a partir de los casos incidentes de 1994.

Se ha dividido el periodo de estudio entre la década de los noventa y la primera década del 2000 debido a que el programa de cribado de CM de la región de Murcia alcanzó la cobertura del 100% en 1999. Se observa que las tasas de tumor localizado han aumentado un 37%. Los tumores con extensión regional y avanzados, han experimentado una ligera disminución (tabla 1.7).

	Extensión			
	Localizado	Loco-regional	Avanzado	Desconocido
1994-1999	27,1	33,3	4,0	0,9
2000-2007	37,2	32,2	3,0	1,2

Tabla 1.7: Tasas de incidencia/100.000 de cáncer de mama ajustadas por edad (población europea). Región de Murcia.

Supervivencia

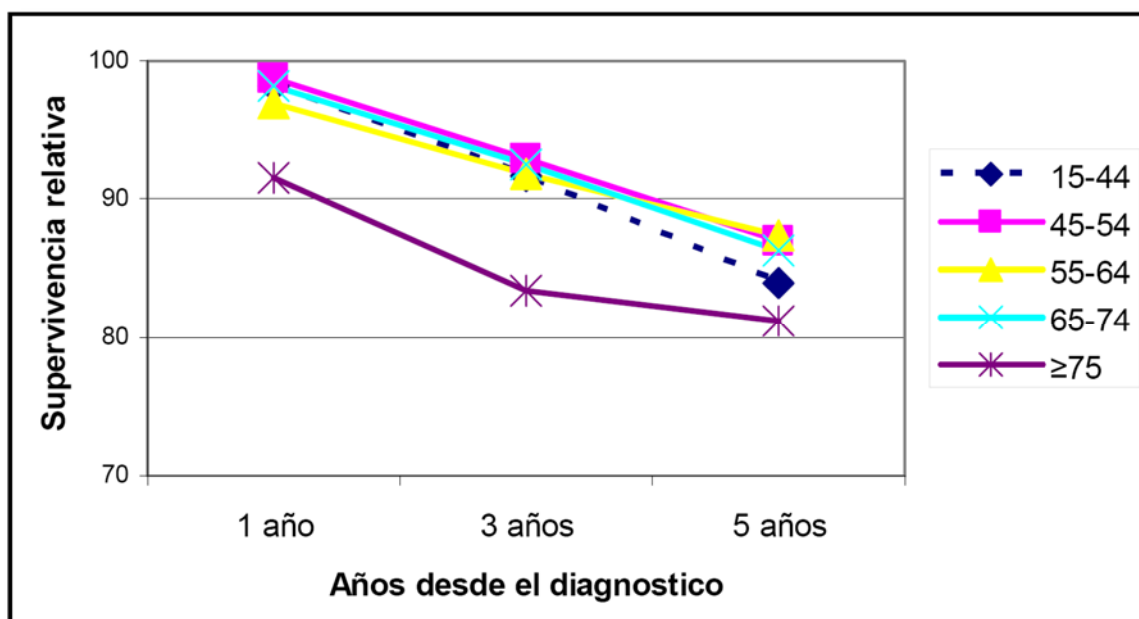
Entre los años noventa y primera década del 2000 se ha observado un aumento de la supervivencia de más del 8% en la región de Murcia. En los casos diagnosticados en el periodo 1995-1999 ⁸, la supervivencia observada a los 5 años del diagnóstico fue de 72,8 y la relativa de 79,3; los casos de 2000-2003 presentaron una supervivencia observada del 79% y la relativa fue del 86%.

Se ha obtenido la supervivencia observada y relativa al 1,3 y 5 años del diagnóstico y el IC al 95% (tabla 1.8, tabla 1.9). La supervivencia observada es la supervivencia de la cohorte teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento del individuo y si este ha fallecido o no. La supervivencia relativa es la Observada/Esperada teniendo en cuenta la estimación de la supervivencia esperada de dichos pacientes a partir de la mortalidad observada en la zona geográfica de la que proceden. Compara con otras personas del mismo sexo y edad que no tienen cáncer y tiene en cuenta la mortalidad debida al cáncer, pero no a otras causas. Al año del diagnóstico, la supervivencia observada es del 95% y la relativa del 98%.

Tabla 8. Supervivencia observada (%) de cáncer de mama por grupo de edad. Región de Murcia, 2000-2003.			
Grupo de edad	Años tras el diagnóstico		
	1 año	3 años	5 años
15-44	98,1	91,4	83,7
45-54	98,5	92,5	86
55-64	96,6	90,5	85,1
65-74	96,9	88,5	79
≥75	83	66	55,5
Total	95,1	86,7	78,9

Tabla 1.8: Supervivencia observada (%) de CM por grupo de edad. Región de Murcia, 2000-2003.

La supervivencia, que en la mayoría de tumores disminuye con la edad, en el CM en el grupo de mujeres más jóvenes (de 15 a 44 años), presenta menor supervivencia relativa que en las mujeres de 45 a 74 años. Las mujeres mayores de 74 años presentan la supervivencia más baja (gráfica 1.9).



Gráfica 1.9: Supervivencia de CM por grupo de edad. RM.2000-2003.

Grupo de edad	1 año			3 años			5 años		
	Supervivencia relativa	IC inf	IC sup	Supervivencia relativa	IC inf	IC sup	Supervivencia relativa	IC inf	IC sup
15-44	98,2	96,1	99,1	91,7	88,2	94,1	84	79,7	87,5
45-54	98,7	96,8	99,5	93	89,9	95,2	87	83	90,1
55-64	97	94,7	98,3	91,8	88,4	94,3	87,4	83,3	90,5
65-74	98,2	95,3	99,3	92,6	88,5	95,3	86,3	81	90,2
≥75	91,5	85,9	94,9	83,4	76	88,7	81,2	72,2	87,5
Total	97,7	96,7	98,4	91,8	90,2	93,1	86	84	87,7

Tabla 1.9: Supervivencia relativa de CM e intervalo de confianza (IC 95%) en la región de Murcia. 2000-2003.

Riesgo de CM por áreas de salud

Para comparar la incidencia de cáncer en las diferentes áreas de salud de la Región de Murcia se emplea la razón de incidencia estandarizada (RIE), que son tasas estandarizadas por edad por el método indirecto, utilizando la tasa específica por edad del conjunto de la región como referencia.

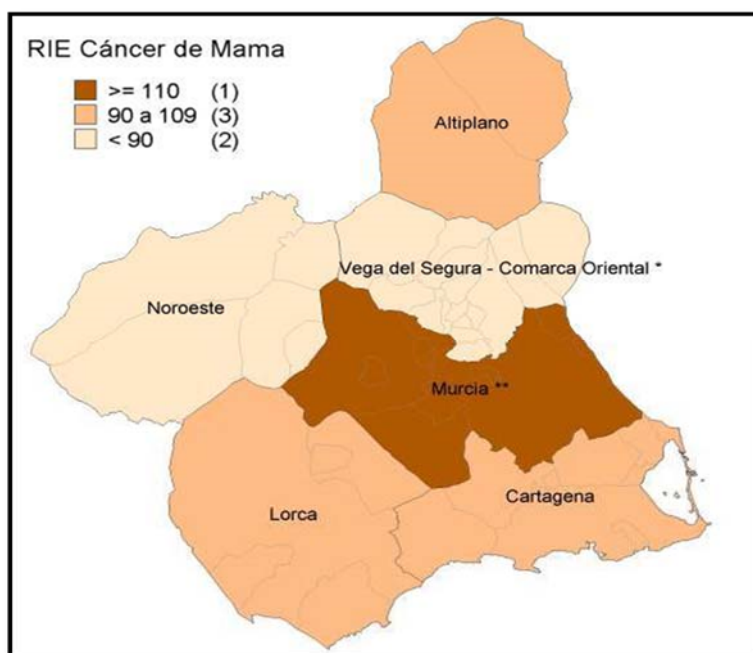


Figura 1.1: Distribución geográfica de RIE por áreas de salud.

El área de salud de Murcia presenta una RIE de 111,9 (IC 95%: 105,7-118,3), indicando que la incidencia del CM es un 12% mayor que la media regional de forma significativa (tabla 1.10). Por el contrario, el área VI (altiplano) presenta un menor riesgo también significativo (RIE de 83,3; IC 95%: 74,4-92,9).

	RIE	IC límite inf.	IC límite sup.
Área I	111,9	105,7	118,3
Área II	96,7	89,7	104,1
Área III	95,9	85,7	107,1
Área IV	87,3	73,5	103,0
Área V	91,3	74,7	110,4
Área VI	83,3	74,4	92,9

Tabla 1.10: RIE e IC de CM por áreas de salud de laRM.2003-2007.

1.1.3. FACTORES DE RIESGO

Se conocen como factores de riesgo (FR) aquellos en los que existen grupos poblacionales con mayor riesgo que otros a padecer CM, pudiéndose aplicar métodos de control, seguimiento y diagnóstico periódico en ellos y así realizar diagnósticos precoces, con la consiguiente potencial reducción de mortalidad generada por dicha enfermedad. El 55% de los casos se asocian a FR conocidos, tales como la edad de la menarquia, primer embarazo o menopausia así como patologías mamarias benignas. La historia familiar de CM puede explicar el 10% de los casos del mismo. Sin embargo, existe un número no desdeñable de pacientes cuyo mecanismo de carcinogénesis permanece aún desconocido.

Son muchos los FR estudiados, encontrándose una asociación consistente para algunos de ellos ⁹ (tabla 1.11). Sin embargo, los FR más importantes, aquellos que pueden variar de forma sustancial su incidencia, son factores difícilmente modificables.

Para poder determinar el grado de asociación entre la exposición a un determinado factor y el riesgo de padecer una enfermedad se utiliza el término Riesgo Relativo (RR) ¹⁰.

FACTORES DE RIESGO	RR
Edad avanzada	>4
Antecedentes familiares	
Historia familiar de CM<50 años	>3
1 antecedente de I grado >50 años	>2
2 o más antecedentes (madre, hermana)	>4
Antecedentes personales	
Historia personal de cáncer	10
Mutación BRCA 1/ BRCA 2	30
Hiperplasia atípica	4-5
Carcinoma ductal in situ o carcinoma lobulillar in situ	8-10
Historia reproductiva	
Menarquia<12 años	1,3
Menopausia tardía	1,3
Edad tardía de primer embarazo (>30 años) o nuliparidad	1,4
THS	2
ACHOS	1,2
Estilo de vida	
Peso corporal	1,6
Sedentarismo	1,2
Alcohol	1,4

Tabla 1.11: Factores de riesgo y RR.

1-Sexo

Es el FR más importante, ya que la probabilidad de padecerlo la mujer es mayor de 100 veces que la del hombre.

2-Edad

Un FR más evidente que otros, siendo prácticamente despreciable la incidencia de CM por debajo de 15 años, e incrementándose de forma progresiva hasta alcanzar un escalón en la edad perimenopáusica, para incrementarse a partir de los 50 años, alcanzando un 5,48% entre los 65 y 85 años de edad.

3-Menarquía

Se sabe que una menarquía antes de los 12 años duplica el riesgo a padecer cáncer de mama respecto a aquellas mujeres que tienen el primer periodo más tarde ³.

En los últimos decenios se ha visto que la menarquía se ha ido haciendo progresivamente más temprana. Quizás haya que buscar su causa en los hábitos alimenticios, ya que la malnutrición la retrasa, y el estado de bienestar nutricional la adelanta, así como también las terapias antibióticas en su lucha con las infecciones, que adelantan el periodo menstrual ^{9, 10}.

4-Menopausia

Cuando la menopausia se inicia antes de los 45 años la probabilidad de padecer CM disminuye, en relación a aquellas mujeres que tienen menopausia tardía, con edad superior a 55 años (RR de 1,22) ¹¹.

Es bien conocido el hecho de que castraciones en mujeres antes de los 35 años, implica que el CM sólo acontece en el 25% de los casos reales respecto a los esperados ¹², y de que la menopausia adelantada de forma artificial reduce este riesgo tumoral hasta un 64%.

5- Paridad y Lactancia

En líneas generales, el riesgo a padecer un cáncer de mama disminuye inversamente al número de hijos (paridad); así, las mujeres nulíparas tienen 1,4 veces más riesgo que las mujeres con hijos.

La maternidad por debajo de 18 años reduce el riesgo hasta un 66%, alcanzando una protección que puede durar toda la vida ^{13,14}.

Si la primera paridad está por debajo de los 30 años el riesgo disminuye, y si está por encima el riesgo aumenta. En las mujeres portadoras de BRCA la gestación no parece tener un efecto protector tan establecido ¹⁵. El efecto de los abortos (espontáneos o inducidos) no parece repercutir sobre el riesgo de cáncer de mama ni en la población general ni en las portadoras de BRCA ¹⁶.

La relación de la lactancia y cáncer de mama ha sido muy controvertido. Sin embargo, algunos estudios demuestran que la lactancia durante un periodo superior a 12 meses sería un efecto protector importante ¹⁷.

6- Raza

Estos factores no explican la incidencia de la distribución geográfica, siendo necesario buscar otros elementos de riesgo del cáncer de mama.

Las mujeres japonesas que presentan una incidencia de 12,1 por 100.000 muestran un cambio en este porcentaje muy significativo cuando habitan en Estados Unidos, alcanzando 70,2 por año y 100.000 mujeres al cabo de 20 años.

Debe ser por tanto interpretado, no ya por la raza o factores genéticos, sino por el cambio de hábitos sociales (edad de menarquia, del primer hijo, etc), y por cambios en hábitos nutricionales al aumentar el nivel de vida, quizás por el consumo de carnes y grasas de origen animal o quizás por causas comunes con otros factores carcinogénicos y de contaminantes en estos países desarrollados a los que acuden, todas ellas no bien conocidas en la actualidad.

7- Estilos de vida

Dietéticos: Existe una fuerte correlación entre el sobrepeso y el riesgo de cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años ¹⁸. El adelgazamiento en la edad adulta supondría por tanto, un factor de protección.

En este contexto, destacar que los estrógenos que provienen del tejido graso en la postmenopausia son carcinocinéticos, pero no carcinogénicos, es decir estimulan el crecimiento epitelial del tumor pero no lo provocan.

Un metaanálisis de varios estudios prospectivos concluyó que no se evidencia ninguna relación entre la ingesta de grasas totales, saturadas, monoinsaturadas o poliinsaturadas y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Otro estudio encuentra la ingesta de vitamina C, alfa tocoferol, ácido fólico, alfa y beta carotenos, fibras dietéticas y fibras de frutas y verduras como factores protectores ¹⁹.

Ejercicio físico: Las pacientes que refieren un mayor nivel de actividad física, en contraste con las que refieren el nivel más bajo de actividad, tendrían un RR de CM ajustado por edad menor de 1 ²⁰.

Ingesta alcohólica y tabaquismo: Estudios observacionales han mostrado que el consumo de alcohol está asociado con un leve incremento de riesgo de CM, RR de 1,32 con ingestas de 35-44 gr/dl ²¹. Así mismo, esta asociación parece más intensa en el cáncer de mama hormonodependiente ²².

El potencial papel del tabaquismo en la etiología del cáncer de mama ha sido motivo de estudio durante muchos años pero nunca se ha encontrado una asociación evidente ²³. No obstante, recientemente, algunos estudios han encontrado que el tabaco puede aumentar el riesgo, afectando sobre todo a mujeres que empezaron a fumar muy jóvenes ²⁴.

Fitoestrógenos: La ingesta habitual de compuestos fitoestrogénicos no se asocia a riesgo de cáncer de mama ²⁵, siendo los resultados similares entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas.

8- Predisposición genética

La incidencia de cáncer de mama en familiares de primer grado (madre, abuela, hermana, tía materna), puede incrementar el riesgo hasta tres veces la población general, y sobre todo en edad inferior a 55 años ²⁶.

Las mutaciones de alto riesgo representan únicamente el 5%-10% de todos los cánceres de mama ²⁷. Éstas incluyen mutaciones de los genes BRCA 1, BRCA 2, P 53, PTEN, Y ATM.

Las mutaciones en el BRCA 1 Y BRCA 2 suelen ir asociadas a una historia familiar positiva para CM u ovario, edad precoz al diagnóstico, CM en varones (BRCA 2) o múltiples cánceres diagnosticados en un mismo paciente.

Mutaciones en la línea germinal del p53 (“guardián” del genoma) predisponen al síndrome neoplásico de Li Fraumeni (incluyendo sarcomas infantiles y tumores cerebrales, así como a cáncer de mama de inicio temprano) ²⁸ y las de la vía del PTEN son responsables de la enfermedad de Cowden (de la cual el CM es la característica principal).

Aunque la incidencia genética es importante, nunca se puede catalogar el CM, como una enfermedad de transmisión hereditaria, lo que obliga a tranquilizar a todos los familiares de primer orden y establecer este dato como un factor sólo de valorable interés en lo que a riesgo se refiere. En este grupo de pacientes, la RM con contraste es la mejor herramienta para el screening de pacientes consideradas de alto riesgo, confirmado por múltiples estudios incluyendo el estudio MARIBS, un ensayo clínico prospectivo controlado y randomizado ²⁹.

En estas pacientes BRCA, el cribado debe ser más frecuente y comenzarse a edades más tempranas cuando la mama es más densa y heterógena, y por tanto más difícil de diagnosticar con técnicas de imagen más convencionales ^{30, 31}, que son menos efectivas en este grupo ^{32, 33}.

9- Anticonceptivos hormonales

De toda la bibliografía publicada se ha concluido que existe un pequeño incremento del riesgo en las usuarias en general (RR 1,24). El riesgo es mayor en aquellas con diez o más años de consumo o en las que inician la toma muy jóvenes y durante mucho tiempo, y se sabe que las preparaciones trifásicas con levonogestrel tendrían un riesgo ligeramente mayor que el resto ³⁴

10- Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

Del análisis de varios trabajos (Estudio Collaborative, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, Women`s Health Initiative study, Million women Study ³⁵) se concluye que existe un aumento del RR con el uso de cualquier terapia hormonal, menor en usuarias de menos de 5 años.

TIPO THS	TIEMPO DE USO DE THS	
	<5años	>5años
Estrógenos	1,21(1,07-1,37)	1,34(1,23-1,40)
Estrógenos+ Gestágenos	1,70(1,56-1,85)	2,21(2,06-2,37)
Tibolona	1,32(1,04-1,69)	1,57(1,30-1,90)
Otros	1,35(0,98-1,85)	1,54(1,62-2,04)

Tabla 1.12: Million Women Study Collaborators, 2003.

11- Tratamiento hormonal reproductivo

En la actualidad, no hay estudios prospectivos y aleatorizados que demuestren un aumento del riesgo con los distintos tratamientos de inducción de la ovulación.

12- Enfermedades de la mama

Se podría denominar como “riesgo histológico”, que es el riesgo que pueden tener determinados hallazgos histológicos encontrados en el resultado de una biopsia.

Riesgo leve (RR: 1,5-2): fibroadenoma complejo, hiperplasia atípica, adenosis esclerosante, papiloma solitario.

Riesgo moderado (RR: 4-5): Hiperplasia atípica, ductal o lobulillar.

Riesgo alto (RR: 8-10): Carcinoma ductal in situ o lobulillar in situ. Este último, sin especial potencial maligno “per se”, es un marcador de riesgo futuro de padecer cáncer ductal o lobulillar en la mama diagnosticada o en su contralateral ³⁶, que puede anticiparse entre uno y quince años a la aparición de un proceso maligno, acumulándose progresivamente este riesgo hasta alcanzar un 10%, 15% y 30% en mama ipsilateral a los 5, 10 y 15 años respectivamente, y un 5%, 10% y 15% a los 5, 10 y 15 años en la mama contralateral respectivamente, y aumentando este riesgo cuando se asocian factores familiares de primer orden.

Los antecedentes personales de CM aumentan el riesgo a padecer un segundo cáncer, siendo muy evidente en el caso de del carcinoma lobulillar infiltrante en cuyo caso se ha descrito un 30% de bilateralidad, incluyendo cánceres sincrónicos y metacrónicos con peores pronósticos para estos grupos.

Se ha de recordar que el factor más importante de riesgo es la mama tras un tratamiento conservador, en donde existen 5 veces más riesgo de una segunda neoplasia; y también en la mama restante tras una mastectomía, en donde a lo largo de la vida de la paciente puede acontecer entre un 2 a un 7% de un nuevo tumor.

Por tanto el factor de riesgo más destacado entre todos para sufrir un CM es haber tenido anteriormente un CM.

13- Radiaciones

Existe una asociación bien establecida entre la exposición a la radiación ionizante y el riesgo de desarrollar C M.

Las pacientes sometidas a radiación en las mastitis puerperales, estudios fluoroscópicos o irradiación tímica demuestran que, a pesar de un período largo de latencia, puede acontecer mayor incidencia y, sobre todo, cuanto menor edad tuvo la paciente al recibir dicha radiación ³⁷⁻³⁹.

El tratamiento con radioterapia ante cualquier cáncer por debajo de los 20 años, es un factor conocido de riesgo para desarrollar CM.

Especial interés tiene el riesgo de la radiación asociada a la propia mamografía como generadora de CM, que es despreciable en relación a los grandes beneficios que produce ^{40, 41}.

Considerando los FR en su conjunto, a día de hoy, existen modelos matemáticos que permiten cuantificar de una forma rápida el riesgo de desarrollar un CM a una edad determinada. Estos datos facilitan la información a las pacientes y permiten al médico seleccionar a las mismas para estudios de prevención y establecer planes para el manejo del riesgo.

Los más conocidos de estos modelos, son:

-Modelo de Gail: Procura una estimación de riesgo de cáncer in situ e invasor (Gail et al., 1989). Incluye variables como la edad, edad de menarquia y de la primera gestación, historia familiar de primer grado con CM, antecedentes de biopsias previas y la raza. Una variación de este modelo fue propuesta por Constantino et al en 1999, donde se calcula el riesgo de cáncer invasor (no del in situ) e incluye variables como el tipo de histología de las biopsias previas respecto a la presencia o no de atipias y variaciones en la raza de las pacientes. De cualquier forma, este modelo tiene limitaciones como el no considerar la edad del diagnóstico de las familiares con CM ni a los parientes de segundo grado. No especifica tampoco la bilateralidad ni tiene en cuenta antecedentes de cáncer de ovario ⁴².

-Modelo de Claus: Está diseñado para mujeres con antecedentes familiares de CM ⁴³. La diferencia con el anterior es la inclusión de antecedentes familiares de primer y segundo grado y la edad de las enfermas al diagnóstico.

Es importante saber que estos modelos no se deben utilizar en enfermas con antecedentes personales de CM o en portadoras de mutaciones genéticas.

-Otros modelos: Existen programas BRCA para establecer la probabilidad de ser portadora de mutaciones de BRCA 1/2. Con una probabilidad >5% de mutaciones para

BRCA 1/2 deben ser remitidas a la unidad de alto riesgo genético y, si esta probabilidad es >10%, hay que considerar la realización del test genético ⁴².

1.1.4. HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Los tumores malignos infiltrantes de la mama pueden ser epiteliales, mesenquimales, mixtos, procesos linfoproliferativos o metástasis de tumores originados en otros órganos ^{45,46}.

1-Tumores epiteliales.

En la clasificación de la OMS de 2012, el carcinoma ductal infiltrante está englobado en un grupo denominado Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especificado, definido como un conjunto heterogéneo de tumores en los que no se cumplen todos los criterios para incluirlos en una misma variedad. El Carcinoma Infiltrante de Mama NST (No Special Type) se conoce como Carcinoma Ductal Infiltrante siendo el grupo más frecuente de cáncer infiltrante de mama. No es una entidad bien definida y representa a un grupo heterogéneo de tumores, en los cuales no se encuentran características suficientes para clasificarlos en un tipo histológico específico.

➤ Carcinoma ductal infiltrante (CDI):

Es el tipo histológico más frecuente (40-70%). Se caracteriza por una proliferación celular que, en mayor o menor medida, forma túbulos rodeados por una sola hilera celular con diferentes grados de atipia (figura 1.2), (figura 1.3). En muchas ocasiones se asocia a carcinoma intraductal (figura 1.4). Las células del CDI suelen expresar E-cadherina que puede determinarse mediante inmunohistoquímica, lo que permite diferenciarlo de otros tipos histológicos (lobulillares). Se puede ver asociado a otras variantes anatomopatológicas.

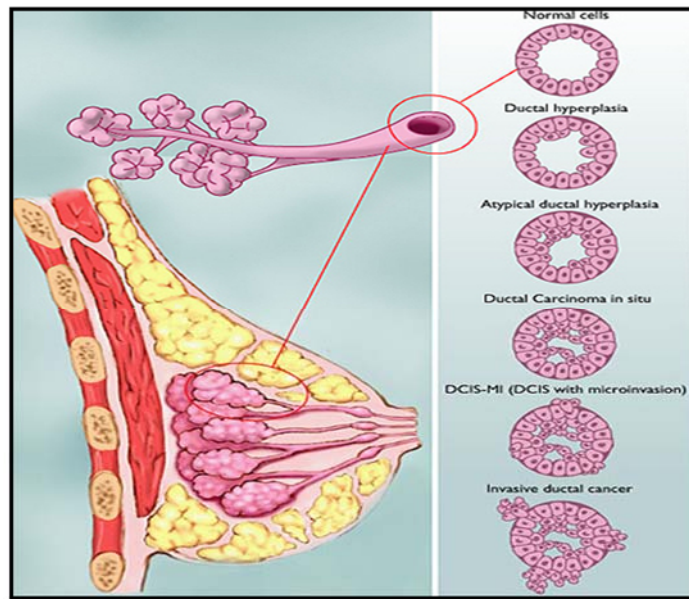


Figura 1.2: Evolución y transformación de células normales epiteliales hacia la atipia y la invasión (www.breastcancer.org).

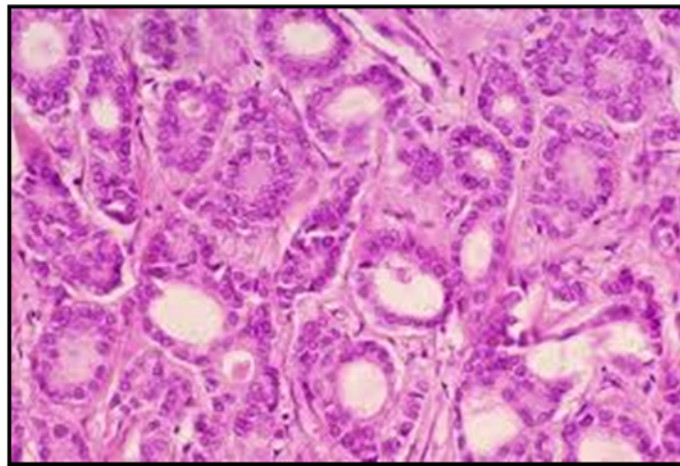


Figura 1.3: Carcinoma ductal invasivo: Proliferación celular con formación de túbulos y nidos sólidos.

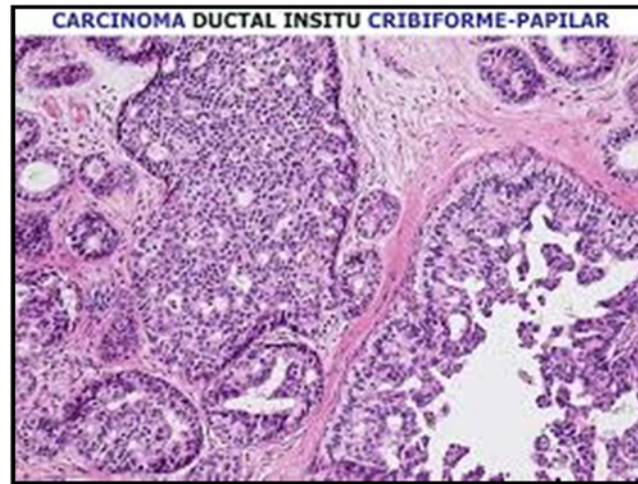


Figura 1.4: Proliferación intraductal de células monomorfas con presencia de luces secundarias rígidas. Carcinoma ductal in situ cribriforme y papilar.

➤ Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI):

Es el segundo tipo histológico en frecuencia (5-15%) y en muchas ocasiones es multicéntrico (12%) y bilateral (6-28%). Se origina en los acinos glandulares y se caracteriza por una proliferación de células pequeñas, con núcleo redondo, que se disponen en fila india y rodeando de forma concéntrica a conductos mamarios conservados (figura 1.5), (figura 1.6). Se clasifica en *sólido o clásico*, *alveolar* y *pleomórfico*. Se asocia a Carcinoma lobulillar In Situ frecuentemente y la E-cadherina tan sólo se expresa en un 15% de células de un carcinoma lobulillar.

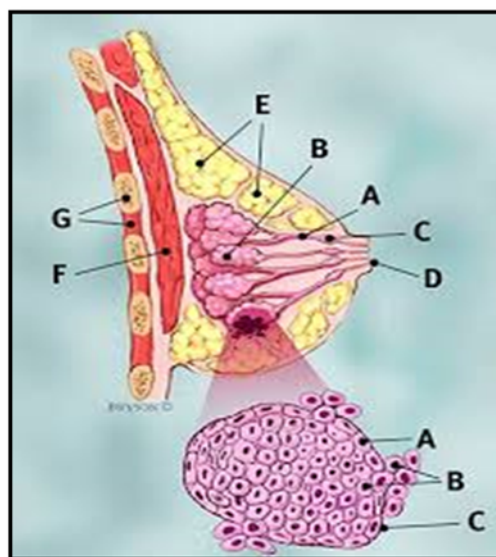


Figura 1.5: Carcinoma lobulillar infiltrante (www.breastcancer.org).

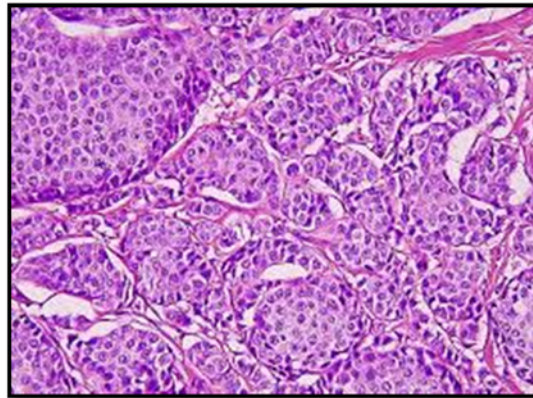


Figura 1.6: Carcinoma lobulillar infiltrante: Proliferación de células de pequeño tamaño que forman hileras.

En este tipo histológico (CLI), destacan las dificultades diagnósticas que presenta desde el punto de vista clínico y sobre todo radiológico, ya que clínicamente se muestra como una masa palpable en casi todos los casos, y en las pruebas de imagen como una distorsión de la arquitectura. A su vez, si se valora el patrón de respuesta expresado por estos tumores a la neoadyuvancia, suelen mostrar discrepancia en la respuesta radiopatológica, pues en la RMN aparece una repuesta completa mientras sigue quedando enfermedad en la pieza quirúrgica; es decir, existe una sobreestimación de la respuesta radiológica en estos casos ⁴⁷.

También se ven diferencias en el patrón de metástasis a distancia, ya que en este tipo histológico son más frecuentes en hueso, tracto gastrointestinal, ovarios y útero.

- Variedades especiales de carcinomas ductales invasores: Carcinoma Tubular, Cribiforme, Mucinoso, carcinoma con hallazgos medulares, carcinoma con Diferenciación Apocrina, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma micropapilar infiltrante y carcinoma metaplásico.

- Otras variedades raras de tumores epiteliales infiltrantes: Carcinoma con hallazgos neuroendocrinos, carcinoma secretor, carcinoma papilar infiltrante, carcinoma de células acinares, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma polimorfo, carcinoma oncocítico, carcinoma rico en lípidos, carcinoma de células claras rico en glucógeno, carcinoma sebáceo, tumores de tipo glándula salival/anejo cutáneo.

2-Tumores Mesenquimales. ^{48,49}

- Angiosarcoma: Formado por estructuras vasculares que en función de la atipia celular, morfología y presencia de necrosis, puede clasificarse en tres categorías que establecerán su pronóstico.
- Liposarcoma: Se origina en el tejido adiposo de la mama y se clasifica en: *bien diferenciado, mixoide, pleomórfico, de células redondas o dediferenciado*.
- Rabdomiosarcoma: El tumor muestra diferenciación muscular esquelética.
- Osteosarcoma: El tumor presenta diferenciación ósea.
- Leiomioma: El tumor muestra diferenciación muscular lisa.

3-Tumor Phyllodes Maligno. ^{50, 51}

Es una lesión mixta, con un componente epitelial y otro estromal. El componente epitelial forma hendiduras de morfología foliácea. El componente estromal es de densidad variable y puede diferenciarse en fibrosarcoma habitualmente, pero también en formas heterólogas como osteosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma, o rabdomiosarcoma. En ocasiones maligniza el componente epitelial considerándose un carcinoma originado en un tumor Phyllodes.

4-Procesos linfoproliferativos. ^{52, 53}

Pueden originarse en ganglios linfáticos intramamarios o constituir una afectación secundaria de un proceso generalizado. La mayoría son linfomas B.

5-Metástasis. ^{54, 55}

Como cualquier otro órgano, la mama puede alojar metástasis de tumores originados en otro lugar. Las más comunes son las de los procesos linfoproliferativos, melanoma, tumores de pulmón, ovario, riñón y tiroides.

1.1.5. CLASIFICACIÓN TNM

Es el Sistema utilizado por la UICC y la AJCC para la clasificación de los tumores sólidos. Fue desarrollado por Pierre Denoix entre 1943 y 1952. La última edición publicada es la **8th**, publicada recientemente, este año 2017 ⁵⁶ con pequeñas modificaciones con respecto a la 7th, que entró en vigor en 2010. ^{57, 58}

La clasificación TNM se creó para:

- **Ayudar al clínico a planificar el tratamiento local y sistémico.**
- **Informar del probable pronóstico.**
- **Facilitar la información entre los especialistas implicados en toma de decisiones.**
- **Evaluar los resultados del tratamiento realizado y unificar criterios de evaluación en diagnóstico, tratamiento y respuesta al mismo.**
- **Contribuir en la investigación.**

Los motivos de las diferentes ediciones y modificaciones, son múltiples y se deben a los cambios en las técnicas de diagnóstico (ecografía, RMN, IHQ, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), firmas genéticas), nuevas técnicas quirúrgicas (tratamiento conservador, biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), oncoplastia) y los nuevos tratamientos sistémicos basados en dianas terapéuticas.

- **Nomenclatura obligatoria:**

T: Tamaño del tumor primario.

N: Ausencia o presencia y extensión a ganglios linfáticos regionales.

M: Ausencia o presencia de metástasis a distancia.

- **Prefijos modificantes del TNM:**

c: Estadificación efectuada por exploración **clínica** del paciente.

p: Estadificación efectuada por examen **histopatológico**.

y: Estadificación efectuada tras una terapia **neoadyuvante**.

r: Estadificación en **recidivas locales o recurrencias**.

T m ó (nº) en caso de **varias lesiones***

*Por ejemplo, un tumor multicéntrico con 3 focos se puede describir con la T del foco mayor y como subíndice “m” o el nº de lesiones entre paréntesis.

1- Clasificación TNM Clínica:

En la tabla 1.13 se muestra la clasificación TNM del CM en función del tumor primario "T".

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No evidencia tumoral.
Tis	Tis (CDIS): Carcinoma ductal in situ.
	Tis (Paget): Enfermedad de Paget sin enfermedad mamaria subyacente.
T1	Tumor de 20 mms o menos de diámetro mayor.
	T1mi: Microinvasión 1 mm o menos de diámetro mayor. Cuando hay más de un foco, se clasifica según el de mayor tamaño.
	T1a: Tumor > 1mm pero < o igual 5 mms en su diámetro mayor (alrededor de cualquier medida entre 1.0-1.9 mm a 2 mm)
	T1b: Tumor > 5mms pero < o igual 10 mms en su diámetro mayor.
	T1c: Tumor > 10mms pero < o igual 20 mms en su diámetro mayor.
T2	Tumor > 20 mms pero < o igual 50 mms en su diámetro mayor.
T3	Tumor > 50 mms en su diámetro mayor.
T4	Tumor de cualquier tamaño que afecte a pared torácica o piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la sola invasión de la dermis no se incluye en este estadio.
	T4a: Tumor con invasión de pared torácica (costillas, m. intercostales, y serrato anterior, pero no pectorales).
	T4b: Edema de piel (incluyendo "piel de naranja") no incluyendo criterios de carcinoma inflamatorio y/o ulceración y/o letálides macroscópicas ipsilaterales.
	T4c: T4a+ T4b.
	T4d: Carcinoma inflamatorio.
	La valoración se realizará según exploración clínica o pruebas de imagen.

Tabla 1.13: Clasificación TNM. Tumor primario "T".

En la tabla siguiente (tabla 1.14), se muestra la clasificación TNM del CM en función de los ganglios linfáticos regionales "N".

cNx	La cadena ganglionar no puede ser evaluada.
cN0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales (por imagen o examen clínico)
cN1	Metástasis axilares homolaterales móviles en niveles I y II de Berg. cN1mi** :Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0.2 mm, pero no mayores de 2.0 mm).
cN2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos en nivel I y II, o en mamaria interna homolaterales en ausencia de metástasis en ganglios axilares.
	cN2a : Metástasis en ganglios axilares homolaterales en niveles I y II, fijos entre ellos o a otras estructuras.
	cN2b : Metástasis sólo en ganglios mamarios internos homolaterales, en ausencia de metástasis axilares.
cN3	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales infraclaviculares (Nivel III) con o sin afectación de ganglios en niveles I y II, y/o supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares o en mamaria interna, y/o afectación de ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con metástasis en niveles I y II axilares.
	cN3a : Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales (nivel III).
	cN3b : Metástasis ganglionares en cadena mamaria interna y axilares niveles I y II, homolaterales.
	cN3c : Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.
	La valoración se realizará según exploración clínica o pruebas de imagen.

Tabla 1.14: Clasificación TNM: Ganglios linfáticos regionales “cN”.

*cNx se usa de forma infrecuente en caso de cirugía previa axilar donde la identificación es complicada o bien cuando no hay documentación clínica acerca del estado axilar.

** cN1mi se usa raramente, pero sería utilizada en los casos de neoadyuvancia donde se realiza la BSGC tras la resección del tumor.

En esta 8th edición de la clasificación, como novedad, se encuentra la añadidura del método por el que se llega a confirmar la afectación de los ganglios, bien sea clínico (cN(c)), BAG/PAAF (cN (f)) o a través de BSGC (cN (sn)).

En la tabla 1.15, se muestra la clasificación TNM del CM en función de la existencia de metástasis a distancia “M”.

Mx	No se puede estudiar la presencia de metástasis.
M0	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis.
M1	Existen metástasis a distancia.

Tabla 1.15: Clasificación TNM: Metástasis a distancia “M”.

2- Clasificación TNM patológica:

La clasificación del tumor primario anatomopatológica (**pT**) es coincidente con la clínica (tabla 1.13). La clasificación TNM patológica ganglionar (**pN**), se muestra en la tabla 1.16, a continuación.

pNx	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (no linfadenectomía o extirpación previa).
pN0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales. Las CTA son agrupaciones de <0,2 mm o < 200 células en un único corte, por H&E o IHQ.
	pN0 (i-): No hay metástasis ganglionares por H&E o IHQ.
	pN0 (i+): CTA demostradas por H&E o IHQ.
	pN0 (mol-): Hallazgos moleculares negativos por RT-PCR.
	pN0 (mol+): Hallazgos moleculares positivos por RT-PCR. No CTA detectadas.
pN1	Micro o macrometástasis en 1-3 ganglios axilares y/o cadena mamaria interna, detectadas mediante disección de ganglio centinela.
	pN1mi: Micrometástasis >0,2 mm o 200 células, pero < igual a 2 mm.
	pN1a: Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una >2mm.
	pN1b: Micro o macrometástasis en cadena mamaria interna, por BSGC, no previamente sospechadas, excluyendo CTA.
	pN1c: Micro o macrometástasis en ganglios axilares y mamaria interna, por BSGC, no previamente sospechadas: (N1a+N1b)
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios axilares o en cadena mamaria interna ipsilateral previamente sospechados por imagen en ausencia de afectación de ganglios axilares.
	pN2a: Metástasis en 4-9 ganglios axilares, al menos una >2mm.
	pN2b: Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas y con o sin confirmación histopatológica, en ausencia de metástasis axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o ganglios infraclaviculares (nivel III); o ganglios ipsilaterales de cadena mamaria interna positivos por imagen en presencia de 1 o más ganglios axilares + en niveles I y II; o en más de 3 ganglios axilares y micro o macrometástasis detectadas por BSGC con cadena mamaria interna negativa ipsilateral; o afectación de ganglios supraclaviculares ipsilaterales.
	pN3a: Metástasis en 10 o más ganglios axilares, al menos una >2mm, o en ganglios de nivel III axilar.
	pN3b: Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, con 1 o más metástasis axilares de niveles I y/o II. (pN1a o pN2a en presencia de pN3b) Metástasis en más de 3 ganglios axilares y en cadena mamaria interna, no sospechados, por BSGC. (pN2a en presencia de pN3b)
	pN3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Tabla 1.16: Clasificación patológica ganglionar TNM:(pN)

La clasificación TNM metastásica (**pM**) se corresponde más o menos con las categorías clínicas, con la añadidura del componente determinado histológicamente. En la tabla 1.17 se describe la misma.

M0	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis.*
cM0(i+)	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis, pero con detección de depósitos tumorales por microscopia o por métodos moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido regional inferior a 0,2 mm en pacientes asintomáticas.
M1	Metástasis detectadas por clínica, métodos de imagen y/o histología, >0,2 mm.

*La clasificación pM0 no es válida; cualquier M0 debe ser clínica.

Tabla 1.17: Clasificación patológica metastásica TNM:(pM)

3- Clasificación TNM por estadio:

Si una paciente presenta metástasis antes de recibir terapia sistémica neoadyuvante, se considerará estadio IV y permanecerá así independientemente de la respuesta al tratamiento. La clasificación tras un tratamiento neoadyuvante se designa con el prefijo “yc” o “yp”. Es importante saber que no se asignará estadio clínico en caso de respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante, mientras que sí se clasificará con TNM: (ej: ypT0 ypN0 cM0). El estadio M0, incluye M0 (i+). En la tabla 1.18, se muestra la clasificación por estadios.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1(incluye T1mic)	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mic	M0
	T1 (incluye T1mic)	N1mic	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1mic)	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1mic)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1.18: Clasificación TNM por estadios.

El sistema TNM es el más estandarizado y utilizado en la práctica clínica. Aporta información clínica, patológica, respuesta al tratamiento neoadyuvante, de la realización de la valoración ganglionar por BSGC y también de la valoración por IHQ o PCR.

En esta nueva edición se reflejan los factores biológicos, el estado de los receptores hormonales, la sobreexpresión de HER2, factores de proliferación (Ki 67, p53), número de stem cells tumorales, firmas genéticas, subtipos intrínsecos, etc..., todos ellos variables de importancia pronóstica cada vez mejor conocidas. Estos factores ya se encuentran vigentes en la 8ª edición (**Anexo I**), estableciendo estadios pronósticos en función de los marcadores de riesgo ⁵⁶. Esta es la diferencia principal con la edición anterior, además de pequeñas matizaciones mencionadas anteriormente.

1.1.6. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Desde un punto de vista clínico, el CM es una enfermedad heterogénea. A pesar de los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento, aproximadamente 1 de cada 3 pacientes van a presentar metástasis a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Los factores pronósticos y predictivos son esenciales de cara a predecir el riesgo de recidiva y para un manejo individualizado del CM.

Los **Factores pronósticos** informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad sin tratamiento. Reflejan la mayor o menor agresividad de la enfermedad.

Los **Factores predictivos** informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado. Son factores predictivos de respuesta.

Clásicamente se han considerado como factores pronósticos clinicopatológicos en el CM: *la edad, el tamaño tumoral, el grado y tipo histológico y la afectación ganglionar*, siendo este el más importante. Estos han permitido desarrollar modelos de riesgo como el de los criterios de St Gallen con su última revisión en 2015, ^{59,60}, Indicador Pronóstico de Nottingham ⁶¹, el Consenso de Instituto Americano de la salud y el Adjuvant Online.

No obstante, en la última década y debido a nuevos estudios y avances científicos, se han descubierto un gran número de marcadores biológicos que nos permiten ofrecer un tratamiento más específico, y son varios los estudios dirigidos a determinar su validación definitiva.

Se han establecido 3 categorías que clasifican los factores pronósticos y predictivos según evidencia de utilidad clínica y recomendación de uso en la práctica (tabla 1.19).

Categoría 1.- FP convencionales de utilidad demostrada en clínica. Importancia pronóstica comprobada.
Dependientes del tumor:
Ganglios axilares/Invasión vascular y linfática.
Tamaño tumoral/Receptores hormonales
Tipo histológico/Oncogén HER2
Grado Histológico/ Ki 67
Dependientes de la paciente:
Edad
Raza
Categoría 2.- FP reconocidos y bien estudiados clínica y biológicamente. Pendientes de validar su utilidad clínica.
Índice de proliferación celular: índice mitótico. Captación timidina. Fase S.
P53
Angiogénesis
Activador/Inhibidor del Plasminógeno: uPA, PAI 1

Categoría 3.- FP pendientes de validar.
Células circulantes en sangre periférica.
Micrometástasis medulares.
Perfil genético.
Infiltración linfocitaria peritumoral (TILs)

Tabla 1.19: Factores pronósticos y predictivos en CM.

1.1.6.1. FACTORES CLÁSICOS

1- Edad: Las mujeres postmenopáusicas suelen presentar tumores con mayores concentraciones de RE en el tumor y son de mejor pronóstico (bien diferenciados, índice de proliferación bajo). Sin embargo, las mujeres menores de 35 años suelen tener factores patológicos adversos (grado histológico alto, invasión vasculo-linfática, componente intraductal extenso asociado, etc.), tumores más grandes, invasión axilar, receptores hormonales negativos, índices de proliferación celular elevados y expresión marcada de p53. Es, por tanto, la edad joven un factor pronóstico adverso, con mayor riesgo de recidiva y muerte ⁶².

2- Tamaño tumoral: Es un marcador importante para la clasificación TNM y para la selección del tratamiento adyuvante, especialmente en el subgrupo donde no hay afectación axilar. El tumor debe ser medido al menos en dos dimensiones y la mayor es

utilizada para la estadificación. Se ha acordado definir como multifocal aquel tumor con focos separados por al menos 20 mm, considerándolos en caso contrario como una misma lesión, y realizando la suma de diámetros para la clasificación TNM. Ahora bien, cuando la distancia entre tumores sea >20 mm, se tendrá en cuenta el foco de mayor tamaño.

La relación entre el tamaño tumoral y la supervivencia se ha analizado en varios estudios ⁶³⁻⁶⁵.

A pesar de que sabemos que el tamaño tumoral se correlaciona con la afectación ganglionar, son factores pronósticos independientes.

3- Ganglios linfáticos axilares: La afectación axilar linfática es el factor pronóstico independiente más importante en el CM. Es conocido que existe una relación directa entre el número de ganglios afectos y la supervivencia, de manera que en las pacientes que no tienen afectación ganglionar, la supervivencia a los 5 años es de un 96%, frente a un 66% cuando hay más de 4 ganglios afectos. Las pacientes con afectación axilar deben recibir tratamiento adyuvante, ya que el 70% de las enfermas con ganglios positivos recidivarán a los 10 años, frente a un 30% de las enfermas con ganglios negativos ⁶⁶.

Una linfadenectomía axilar (LA) rutinaria debe conllevar la identificación y el análisis de como mínimo 10 ganglios de niveles axilares I y II. Debido a la alta morbilidad asociada de la LA y también para conseguir una mayor exhaustividad, se ha visto desplazada en su vertiente diagnóstica y estadificadora por una técnica menos agresiva, como es la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).

Para el análisis del ganglio centinela (GC) se puede hacer de forma intraoperatoria en tejido fresco, o en un estudio postoperatorio de la pieza quirúrgica parafinada. En ocasiones, es necesario usar técnicas de IHQ con citoqueratinas. Cuando el tumor primario expresa la citoqueratina 19 (CK 19), puede utilizarse el método OSNA basado en técnicas de biología molecular. Este método cuantifica el número de copias de mRNA de la CK 19 en el GC. El tiempo de duración es de unos 40 minutos aproximadamente, lo que permite su realización intraoperatoria, con una cirugía de un solo tiempo y una alta sensibilidad y especificidad.

Basado en diferentes consensos y en función del hospital donde se trabaje, se considera realizar la LA cuando el número de copias de mRNA excede de un número predeterminado. En nuestro medio, la Unidad de Mama en su último protocolo, ha establecido 10000 copias como límite en método OSNA para realizar LA a día de hoy.

En la afectación axilar podemos hallar:

- **Macrometástasis (mayores a 2 mm) o >5000 copias de CK19 con OSNA.**
- **Micrometástasis o pN1mic (de 0.2 a 2 mm) o entre 250 y 5000 copias de CK19 con OSNA.**
- **Células tumorales aisladas o ITCs (menores de 0.2 mm) o > 100 y <250 copias de CK19 con OSNA.**

La presencia de macrometástasis es un factor pronóstico independiente bien establecido, sin embargo, el valor de las micrometástasis y de las células tumorales aisladas está menos claro. Así pues, en un estudio de cohortes prospectivo de 3369 pacientes con CM, sólo la presencia de pN1mic se asoció a una menor supervivencia específica por cáncer a los 5 años en comparación con las pacientes sin afectación ganglionar o con aquellas con presencia de células tumorales aisladas (CTA) ⁶⁷.

Está contemplado en la mayoría de las guías que el diagnóstico de CTA en el GC no implica realizar LA, pero el tema es más controvertido son las micrometástasis. Existen muchos estudios publicados acerca del valor de las micrometástasis con resultados muy dispares, por lo que su pronóstico permanece incierto y se desconoce el beneficio adicional de la LA y del tratamiento sistémico adyuvante.

El **estudio de cohortes holandés MIRROR** ⁶⁸ muestra un 5% de recaídas axilares entre las 141 pN1mic sin LA con un HR de 1,56 respecto a la LA. En este estudio, la administración de quimioterapia adyuvante tras la identificación de células aisladas o de micrometástasis, disminuye la tasa de recurrencias y la supervivencia libre de enfermedad en los 5 años posteriores.

El **grupo de Milán** publicó en 2009 un estudio prospectivo con 8200 pacientes, donde encontraron como factores de riesgo independientes para metástasis: Tamaño tumoral >2 cm, sobreexpresión de HER2, y Ki-67 >20%. La presencia de micrometástasis en el GC no constituye un factor de riesgo para metástasis en su estudio ⁶⁹.

Actualmente hay una tendencia clara a omitir la LA en pacientes pN1mi. Parece estar justificada por los siguientes estudios:

- **Ensayo Z0011 de ACOSOG (Giuliano AE et al., 2011).** El grupo de enfermas con afectación de GC fueron aleatorizadas en dos grupos, las que se sometieron a LA (420) y aquellas a las que no se les realizó disección axilar (436). Es estudio concluyó que no existen diferencias significativas en recaída local ni supervivencia con un seguimiento medio de 6,3 años con/sin LA tras GC positivo (incluyendo macrometástasis).

- *Estudio ISBGC 2301 (Galimberti v et al., 2012)*: 209 pacientes con micrometástasis en GC, recaída axilar 1,6% con 5 años de seguimiento, siendo el tamaño tumoral y el grado histológico los factores pronósticos independientes de recaída axilar.
- *Estudio prospectivo multicéntrico AATRM 048/13/2000 (Solá M et al., 2013)* que incluye a 247 pacientes (T<3.5 cm, N0 clínico y M0) randomizadas en LA o control clínico y no muestra diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad ni en muertes asociadas al CM.

Todos estos ensayos han dado lugar a que en la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ya se valore la posibilidad de evitar la LA tras BSGC en enfermas con metástasis axilares (GC positivo, sin especificar micro o macrometástasis), siguiendo los criterios del ACOSOG Z0011.

4-Subtipos histológicos: De los dos tipos más frecuentes, el carcinoma ductal infiltrante (80%) y carcinoma lobulillar infiltrante (10%), se puede decir que tienen un comportamiento biológico diferente, aunque su valor pronóstico independiente no queda claro ⁷⁰. Esto es, la histología por sí sola no define el pronóstico de las pacientes y depende del estadio al diagnóstico y, posiblemente, de otras características biológicas no bien conocidas todavía.

La entidad más agresiva en CM localizado es el CM inflamatorio, una entidad clínica caracterizada por edema y eritema cutáneo provocado por la infiltración tumoral de la dermis, pero no se considera un subtipo histológico distinto ⁷¹.

En relación con estos criterios y según los subtipos histológicos, los tumores pueden agruparse en categorías de distinto pronóstico (tabla 1.20).

PRONÓSTICO .EXCELENTE	PRONÓSTICO BUENO	PRONÓSTICO .INTERMEDIO	PRONÓSTICO MALO
-Carcinoma tubular -Carcinoma cribiforme -Carcinoma mucinoso -Carcinoma túbulo-lobulillar -Carcinoma metaplásico con componente tipo fibromatosis -Carcinoma adenoide quístico	-Carcinoma tubular mixto -Carcinoma lobulillar clásico	-Carcinoma medular -Carcinoma lobulillar, variante mixta	-Carcinoma ductal infiltrante -Carcinoma lobulillar pleomórfico -Carcinoma micropapilar infiltrante -Carcinoma inflamatorio

Tabla 1.20: Clasificación histológica según pronóstico.

5- Márgenes de resección: La influencia de los márgenes de resección cercanos al tumor (definidos en muchos centros como una distancia entre 0 y 2 mm) sobre la recidiva local es un tema controvertido ⁷²⁻⁷⁴. No obstante, la gran mayoría de estudios que han evaluado esta cuestión concluyen que no existe correlación entre la recidiva local y la distancia del tumor al borde de resección, por lo que en la actualidad la presencia de márgenes cercanos no se considera indicación de reintervención. Al respecto, es importante aclarar que un margen negativo, sea cual sea su tamaño, podría no indicar ausencia total de tumor residual en la mama, sino una carga tumoral restante suficientemente baja, como para ser controlada mediante radioterapia ⁷⁵.

No existe una definición estándar acerca de cuán amplio debe ser un "margen libre". En algunos hospitales, los médicos prefieren trabajar con 2 milímetros (mm) como mínimo de tejido normal entre el borde del cáncer y el borde exterior del tejido extirpado. En otros hospitales, en cambio, los cirujanos consideran que un margen libre es un reborde de tejido sano de 1 mm, y a día de hoy basta con que las células tumorales no entren en contacto directo con la tinta china con la que se marca el borde en el estudio histopatológico, estableciendo cuidado especial en el CLI, carcinoma in situ y en tumor residual tras neoadyuvancia, donde se discuten márgenes mínimos de hasta 5 mms.

6- Necrosis tumoral: La necrosis tumoral es un fenómeno que va asociado a tumores de alto grado y por lo tanto de mal pronóstico. Su presencia parece ser que disminuye la supervivencia y por ello se ha incluido en algunos sistemas de gradación. Como se comenta más adelante, este factor es importante en RM a la hora de la predicción de la respuesta a la neoadyuvancia.

7- Grado histológico y nuclear: Tumores poco diferenciados presentan más riesgo de metástasis y peor supervivencia global, independientemente del tamaño tumoral o el estado de los ganglios axilares ⁷⁶.

El grado de diferenciación puede ser además de un factor pronóstico, un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, utilizándose para tomar decisiones de tratamiento adyuvante. Así pues, la combinación de grado de diferenciación y subtipo histológico, estimaría mejor el pronóstico, que ambos de forma individual ⁷⁷.

El grado histológico se calcula según el sistema de gradación de Scarf-Bloom-Richardson (SBR) modificado, que tiene en cuenta distintas características anatómo-patológicas del tumor: Porcentaje de formación tubular, pleomorfismo nuclear y la

actividad mitótica. Se trata de un factor pronóstico independiente validado ⁷⁸. En la tabla 1.21 (fraccionada en 4 tablas) se describe el grado histológico de SBR y Nottingham y su relación con la mortalidad a los 5 y 15 años.

Scarf-Bloom-Richardson SBR	
➤	Formación túbulos:1 a 3
➤	Pleomorfismo nuclear y citoplasmático: 1 a 3
➤	Índice mitótico:1 a 3
➤	Grado I: Entre 3 y 5
➤	Grado II: Entre 6 y 7
➤	Grado III: Entre 8 y 9

Bloom et al, Br J Cancer 1957;11,359-77.

TNM	GI	GII	GIII	GIV	Todos
N <2 cm	1	2	6	11	4
N - 2-5 cm	3	9	16	14	12
N +<2 cm	1	11	21	19	16
N + 2-5 cm	15	21	35	37	30

Mortalidad (%) a los 5 años según TNM y grado histológico (.SEER 22.616 m. Henson et al, Cancer 1991 ;68 : 2142-2149.)

Índice Pronóstico de Nottingham NPI	
Consta de SBR modificado Elston y Ellis y tiene en cuenta el tamaño y los ganglios NPI= 0,2* tamaño tumor (cm) + estadio ganglionar (1,2,3) + grado histológico (1,2,3):	
➤	Estadio ganglionar: N0=1, N1-3=2, N>3=3
➤	Grado histológico: G1=1, G2=2, G3=3

(Galea et al, Breast Cancer Res Treat 1992; 22: 207-19.)

Grupo	Índice	Sup. 10 años
Favorable	<3.4	88%
Intermedio	3.5 a 5.4	77%
Desfavorable	>5.4	40%

NPI Validación 402 enfermas.15 a. (D' Eredita et al, Eur J Cancer 2001; 37:591-969)

Tabla 1.21: Descripción del grado histológico de SBR Y Nottingham y su relación con la mortalidad a los 5 y 15 años.

8- Componente intraductal: Debido al componente intraductal, estas pacientes tienen mayor frecuencia de márgenes afectos y más recidivas locales. En los casos de CDIS asociado, es fundamental que los márgenes de seguridad sean amplios (de 5 a 10 mms). En un principio se pensó que las enfermas con dicho componente presentaban mayor índice de recidivas, pero se ha demostrado en estudios recientes que estas

dependen de los márgenes afectos y no de la presencia de CDIS cuando este se extirpa con bordes libres. De hecho, se ha comprobado que la presencia de CDIS no es un factor pronóstico independiente de recidiva local, sino que además se asocia a un aumento de la supervivencia resultando ser un factor pronóstico favorable ⁷⁹.

Se considera un componente intraductal extenso cuando existe >25% del mismo en el área del CDI y en la periferia del mismo. En estos casos, la medida que se utiliza para el TNM será solo la del componente infiltrante ⁴⁶.

9- Invasión linfovascular (ILV): Se define como la presencia de émbolos tumorales intraendoteliales en el tejido adyacente al tumor invasivo. Es un factor de mal pronóstico, aunque no queda clara su independencia de otros factores como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar o el grado histológico ⁸⁰, por lo que no debe ser tenido en cuenta de manera aislada para la toma de decisiones.

1.1.6.2. FACTORES BIOLÓGICOS Y MOLECULARES

1- Receptores hormonales (RH): La presencia de receptores hormonales de estrógenos (RE) y progesterona (RP), forma parte imprescindible del estudio inicial del CM ya que son factores pronósticos y predictivos clásicos desde 1977.

En cuanto a los **RE**, hay dos formas (alfa y beta). Múltiples estudios, han asociado la positividad para RE mediante IHQ con la supervivencia global y el tiempo a la progresión y a la recurrencia. Los resultados mostraron diferencias en cuanto a las recurrencias en los tumores RE-, donde fueron mucho más frecuentes que las que presentaban RE+. Esta probabilidad de recurrencia se iguala entre los subgrupos a partir de los 5 años de seguimiento ⁸¹.

Por otro lado, la presencia de RE en el tumor se ha asociado con una mayor diferenciación histológica, menor índice mitótico y con tumores diploides, todo ello indicativo de un mejor pronóstico.

En cuanto a la afectación ganglionar, no se ha encontrado relación con la presencia de RE ⁸². Todos estos datos sugieren que la presencia de RE podría ser mejor marcador de crecimiento tumoral que de capacidad de diseminación metastásica.

De forma similar a los RE, existen dos isoformas de **RP** (A y B). Los RP de forma aislada no se consideran un factor predictivo de respuesta a hormonoterapia, y debe valorarse siempre en relación a la presencia o ausencia de RE. Sin embargo, sí se consideran un factor pronóstico independiente de RE y la presencia de afectación ganglionar en pacientes con CM localizado ⁸³. De hecho las enfermas con CM del

subtipo Luminal B (RE-/RP+) tienen peor pronóstico que las que presentan el subtipo Luminal A (RE+ y RP+) ⁸⁴.

En el consenso de **St Gallen** del 2009 y revisado en 2015, se consideró que la hormonoterapia está indicada en todos los casos en que se expresen RE, prescindiendo de los RP. No obstante, los tumores con elevada expresión de RE y RP son los que más se benefician del tratamiento hormonal.

Dada la importancia clínica de la determinación de los receptores hormonales, considerados como factores pronósticos y predictivos de la respuesta hormonal, *es de gran importancia la estandarización del estudio de receptores hormonales, con técnicas que mejoren la precisión y reproducibilidad del actual estándar (IHQ)*.

2- Human epidermal growth factor-2 receptor (HER2): La sobreexpresión del receptor HER2 debe ser considerado factor pronóstico negativo en todas las pacientes con CM. La positividad mediante IHQ de HER2 supone un peor pronóstico, especialmente en las pacientes con afectación ganglionar ⁸⁵.

Se encuentra amplificado en un 20% de los CM. Es un importante factor predictivo de respuesta a la quimioterapia con antraciclinas y al tratamiento diana con el anticuerpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, TDM1) y lapatinib, combinados con la quimioterapia, tanto en la enfermedad avanzada como en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante.

El método de detección es IHQ y semicuantitativo, obteniéndose una gradación que va del 1 al 3. Se considera positivo si se detecta una alta expresión (+++/+++ en más del 30%). Si dicha expresión es moderada (++/+++ debe confirmarse mediante técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH)(FISH amplificado superior a 2.2), o su equivalente CISH (chromogenic in situ hybridation) que tiene la ventaja de ser una tinción permanente en el tiempo y no temporal como el FISH ⁸⁶.

3- Ki 67: Informa acerca de la proliferación celular. El antígeno policlonal Ki67 y el anticuerpo monoclonal MIB1 se unen y se expresan en G1 tardía, S, M, y G2 del ciclo celular. Un valor alto de Ki67 se asocia a peor pronóstico (alto grado histológico, afectación ganglionar y receptores hormonales negativos). En el consenso de St. Gallen 2015 ⁸⁷, se consideró Ki67 como un factor pronóstico importante en la toma de decisiones terapéuticas en ausencia de plataformas genéticas.

Se discute la metodología de determinación del Ki67 y sus variaciones según el laboratorio que lo realiza. La mayoría del panel de consenso consideró que un valor entre 20-29% sería el indicado para distinguir un subtipo Luminal B.

Un valor de corte en 20% se considera de valor pronóstico ⁸⁸.

Aparte de su valor pronóstico, puede tener valor predictivo de respuesta hormonal, ya que la eficacia del tratamiento con Letrozol se incrementa en los grupos de tumores con alta expresión de Ki67 ⁸⁹.

4- Proteína p53: El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13 y tiene un rol esencial en la regulación del ciclo celular. Se la conoce como “guardián del genoma humano” ya que actúa como freno para el crecimiento de células que han sufrido un daño en el ADN. Aproximadamente un 20-30% de CM presentan mutaciones de esta gen. Si no puede realizar su función al estar mutado, comenzará el proceso de muerte celular o apoptosis.

Existen controversias entre estudios. En algunos, no se da valor pronóstico a esta marcador en las enfermas con ganglios negativos, otros trabajos demuestran su asociación cuando está mutado con un mal pronóstico y mayor agresividad tumoral con independencia del estatus ganglionar ⁹⁰. Por estas controversias y disparidades, no ha sido aceptado como marcador pronóstico de CM.

5- Angiogénesis: Una mayor neovascularización y densidad vascular conlleva un peor pronóstico. Este proceso está regulado por el factor del endotelio vascular (VEGF-A), cuya presencia se asocia a peor pronóstico ⁹¹.

Además, también puede ser un factor predictivo debido a la incorporación de fármacos antiangiogénicos como el bevacizumab (anticuerpo monoclonal utilizado en CM metastásico), aunque estos tratamientos están aún en investigación en adyuvancia y no se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos.

Existen tres ensayos clínicos importantes randomizados en pacientes con CM metastásico, ECOG-E2100, AVADO Y RIBBON-1 ⁹²⁻⁹⁴ que han demostrado mejoría en la supervivencia libre de progresión con el uso conjunto de Bevacizumab y otras quimioterapias como tratamiento de primera línea. No obstante, no ha demostrado un aumento de la supervivencia global con su uso y por esto, y por su elevado coste, no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), aunque si por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

6- Activador/inhibidor del plasminógeno (uPA, PAI1): El plasminógeno es activado por los PAs (activadores del plasminógeno) entre ellos la uPA (activador del plasminógeno urokinasa) y la tPA (activador del plasminógeno tipo tisular), las cuales facilitan el crecimiento y la migración celular. Este proceso puede ser inhibido por dos moléculas (PAI-1 y PAI-2). En el CM se ha visto que niveles altos de Upa, tPA y PAI-1 se asocian a un peor pronóstico ⁹⁵.

7- Micrometástasis en médula osea: Son detectadas por técnicas de IHQ y su presencia es un factor independiente de mal pronóstico ya que estas enfermas tienen tendencia a presentar tumores más grandes, grado histológico más alto, invasión axilar más frecuente y RE negativos.

8- Células circulantes en sangre periférica (CTC): Se pueden detectar en sangre periférica mediante técnicas con PCR. Se ha establecido una relación entre la presencia de CTC y pronóstico adverso ya que la presencia de cinco o más células circulantes es un factor de peor respuesta a la quimioterapia y menor supervivencia ^{96, 97}. Además, es posible detectar la expresión de HER2 en las CTC que justifique un tratamiento con trastuzumab, en un tumor primario que no expresa el HER2 ⁹⁸.

9- Infiltración linfocitaria peritumoral (TILs): La detección de Tumour Infiltrating Lymphocytes (TILs) es más frecuente en tumores triple negativos y HER2 positivos, y se asocian a una mayor pRC en neoadyuvancia y una mayor SLE Y SG, independientemente de otros FP en algunos estudios, aunque no en las pacientes tratadas con trastuzumab en el ensayo N9841 ⁸⁷.

10- BCL2: El protooncogén bcl-2 codifica una proteína que inhibe la apoptosis. Se expresa en el epitelio glandular normal, pero es sobreexpresado en el 25%-50% de los cánceres de mama. Sin embargo, la expresión de este gen en CM se asocia a factores pronósticos favorables, tales como un menor tamaño tumoral, RE positivos y el bajo grado nuclear.

Estudios recientes han relacionado el bcl-2 como predictor de respuesta patológica completa a la quimioterapia. Los tumores con baja expresión de bcl-2 presentan mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante basada en Antraciclinas ⁹⁹. No obstante, son necesarios más estudios para establecer el bcl-2 como marcador de buena respuesta a la quimioterapia.

11- Perfil genómico: Perou ¹⁰⁰ en el año 2000 publicó la nueva clasificación del CM, mediante un estudio no supervisado basado en microarrays. Definió cinco subtipos de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Basal like, HER2 positivo y normal like. Posteriormente esta clasificación ha sido estudiada ampliamente y revisada en varias ocasiones, ya que cada uno de estos subtipos presenta diferentes implicaciones pronósticas y son claves en el patrón de respuesta del CM a la neoadyuvancia, tanto radiológicamente como en la histopatología de la pieza quirúrgica final. Por este motivo, serán comentados más adelante de forma minuciosa.

12- Otros factores: Todavía se encuentran en fase de investigación y validación: El índice mitótico, la captación de timidina, la fase S, la topoisomerasa IIa y el protooncogén c- Myc.

Puede afirmarse que los estudios y ensayos clínicos actuales están orientados a analizar las proteínas expresadas por los diferentes genes ya que cada una de ellas puede experimentar numerosas modificaciones en respuesta a microambientes distintos. Es previsible que en breve la era Proteómica y Epigenética cobrará protagonismo frente a la Genómica. (figuras 1.7 y 1.8, 1.9).

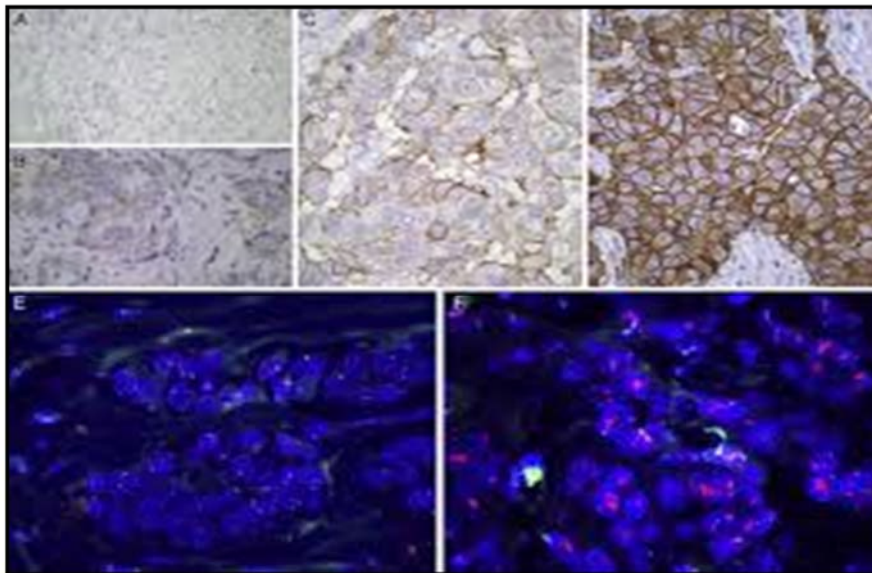


Figura 1.7: Estudio molecular básico (IHQ y FISH)

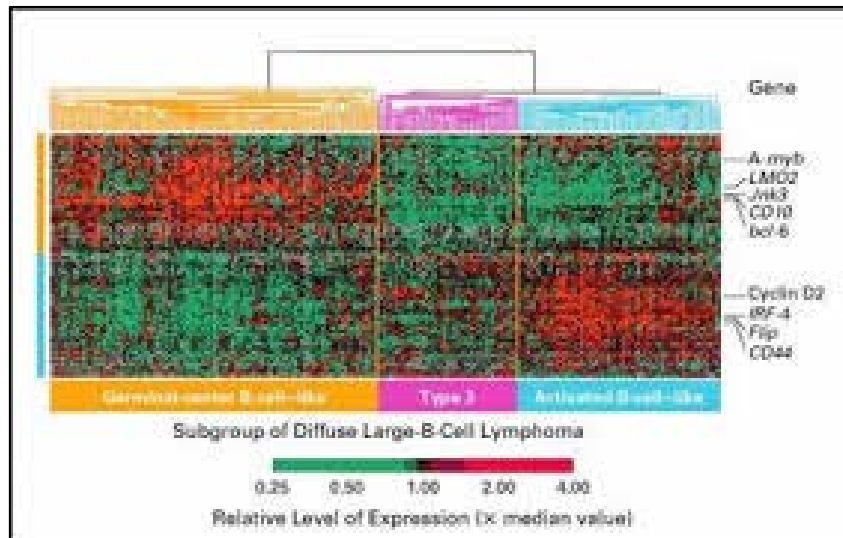


Figura 1.8: DNA Arrays y estudio molecular múltiple

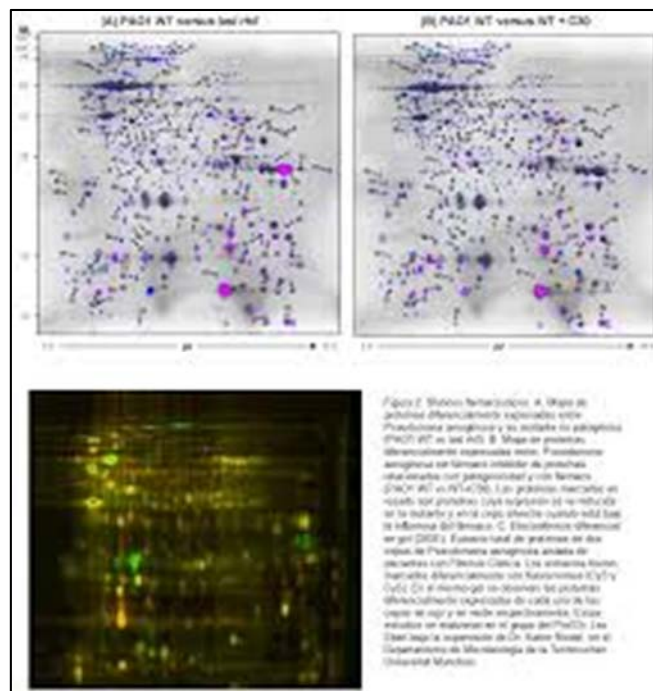


Figura 1.9: Era Proteómica (estudio de proteínas que configuran un gen)

1.2. PERFIL MOLECULAR

Aunque la heterogeneidad del CM era reconocida por los clínicos y por los patólogos desde hace muchos años, ha sido durante la última década cuando se ha constatado de forma más patente la gran variabilidad biológica de esta enfermedad al haberse profundizado en el análisis de su maquinaria molecular. Este avance en la caracterización molecular del CM ha sido posible gracias al desarrollo, desde finales del pasado siglo, de sofisticadas tecnologías como los microarrays de expresión génica que permiten analizar simultáneamente la expresión de miles de genes en un único experimento para crear un perfil molecular del tumor. La evaluación cuantitativa de múltiples genes en lugar del estudio histopatológico subjetivo de varias características del tumor, ofrece una caracterización más precisa de la biología del mismo que permite, además, predecir con mayor precisión el comportamiento clínico del CM y posiblemente también, su respuesta al tratamiento.

1.2.1. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS TUMORES DE MAMA

Así pues, utilizando esta metodología, durante los últimos 10 años se han identificado 5 principales subtipos moleculares “intrínsecos” de CM: Luminal A, Luminal B, HER2-enriquecido, Basal –like y normal-like (similar a la mama normal) ¹⁰⁰. Estos subgrupos presentan diferencias en su incidencia, pronóstico y respuesta a los tratamientos (tabla 1.22). Más recientemente, se han descrito nuevos grupos moleculares de cánceres RE-negativos, como el subtipo “Claudin-low”, del que se hablará en este capítulo, y con características biológicas similares a los tumores triple negativos o basal-like; el grupo “molecular apocrino”, que algunos expertos reconocen como un grupo similar al subtipo HER2 y el subtipo “interferón” que se caracteriza por una elevada expresión de genes regulados por el interferón, como STAT1.

Los subtipos moleculares pueden ser identificados en todos los estadios de la enfermedad. Estudios centrados en lesiones premalignas, lesiones infiltrantes y lesiones metastásicas de las mismas pacientes, han demostrado que el transcriptoma de los tumores es en gran parte estable durante la progresión neoplásica ¹⁰¹. Sin embargo, en una minoría de pacientes se pueden observar cambios durante la progresión.

Aunque los perfiles moleculares del CM no han sustituido a los métodos diagnósticos convencionales (más bien constituyen un complemento de éstos), sí que han contribuido a un mejor entendimiento de la biología del CM y a un cambio en el diseño de los ensayos clínicos y en la toma de decisiones de tratamiento de algunas pacientes.

1.2.1.1. PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

Los *microarrays* de expresión génica miden el nivel de expresión de un grupo de genes de forma semicuantitativa mediante la determinación de la concentración de ARN mensajero (ARNm) comparada con la del ARNm del mismo gen en una muestra de referencia. En general, se procesa el tumor y su ARN (o ADNc) se marca con una sonda fluorescente y se aplica a una matriz (*array*), donde se hibrida y se une a sondas genéticas específicas sobre la matriz. Al azar, se establece que en una matriz de dos colores, el tumor se marca en color rojo y la muestra de referencia en verde. La predominancia de un color sobre otro refleja el nivel de expresión relativa de cada gen. Después, se utilizan programas informáticos para buscar patrones de expresión en miles de genes simultáneamente. Una vez se identifica un perfil, se puede utilizar un número mucho más limitado de genes (normalmente de 10 a 100) para clasificar un tumor.

Habitualmente, se utilizan dos tipos principales de perfiles moleculares en el laboratorio: análisis no supervisados y análisis supervisados. Los primeros, permiten el examen de los patrones de expresión génica sin considerar variables clínicas y reflejan las diferencias biológicas inherentes entre los diferentes tumores. Mediante programas informáticos se comparan los perfiles de expresión genómica de unos tumores con otros y los resultados son presentados en un diagrama jerárquico denominado dendrograma, en el que cuanto más similar sea la expresión génica de dos tumores, más próximos se sitúan en las divisiones finales del árbol del dendrograma. Por el contrario, los análisis supervisados se diseñan buscando un grupo de genes que permita diferenciar los tumores según su evolución clínica (recaída a distancia, respuesta al tratamiento, etc.). Los subtipos “intrínsecos” son un ejemplo de análisis no supervisado, mientras que los test o firmas genéticas (*Oncotype o Mamaprint*) son ejemplos de análisis supervisados ^{102,103}.

1.2.1.2. SUBTÍPOS INTRÍNSECOS

Como se ha mencionado con anterioridad, la heterogeneidad clínica y patológica del CM históricamente observada fue originariamente escudriñada al nivel molecular por Perou y col ¹⁰⁰. A través del análisis de *microarrays* de cDNA de 38 CM (36 carcinomas ductales infiltrantes y 2 carcinomas lobulillares), 1 carcinoma ductal in situ, 1 fibroadenoma, y 3 muestras de mama normal y muestras tumorales repetidas de las mismas pacientes, el Grupo Stanford definió una lista de genes “intrínsecos” (es decir, genes cuya expresión varía mucho entre los tumores de diferentes pacientes en comparación con las muestras repetidas del mismo tumor/paciente).

El análisis de agrupamiento jerárquico utilizando esta lista de genes intrínsecos, reveló la existencia de cuatro subtipos moleculares del CM: Luminal, tipo HER2, Basal y similar a la mama normal. Un estudio posterior del mismo grupo con una cohorte amplia de pacientes, algunas de ellas con información disponible sobre su seguimiento ¹⁰⁴, puso de manifiesto que el subgrupo Luminal podría dividirse en, al menos, dos grupos (Luminal A y Luminal B), y que los diferentes subtipos moleculares se asociaban con diferentes pronósticos. Estos subtipos moleculares del CM fueron confirmados y ampliados en posteriores estudios y por otros grupos independientes ¹⁰⁵.

Como los estudios genómicos siguen evolucionando, es esperable que surjan nuevas categorías adicionales de CM en los subtipos moleculares ya identificados. Recientemente, se ha identificado un nuevo subtipo intrínseco de CM conocido como *Claudin-low* ^{106,107}. Clínicamente, la mayoría de ellos son carcinomas del tipo “triple negativo”, de mal pronóstico, con una tasa de respuesta a la quimioterapia intermedia entre la de los tumores basales y la de los luminales.

Parker y col. ¹⁰⁸, han desarrollado un método, llamado PAM 50, basado en RT-PCR de 50 genes derivado de la lista de 500 genes intrínsecos y que tiene la ventaja de poder analizarse en muestras fijadas.

Utilizando microarrays y RT-PCR sobre 189 muestras, desarrollaron un predictor de subtipo “intrínseco” y lo probaron en 2 cohortes de pacientes: una cohorte de 761 pacientes, que no recibió terapia adyuvante sistémica, y una cohorte de 133 pacientes sometidos a QTN con plactaxel, 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida (T/FAC). Este estudio, permitió descubrir que los subtipos intrínsecos como entidades distintas, tenían un impacto significativo en la SLE en las pacientes no tratadas y continuaron siendo significativas en el análisis multivariante tras la incorporación de factores pronósticos clásicos como el estado del RE, el grado histológico, tamaño del tumor y estado ganglionar. Además, el modelo de subtipos intrínsecos predijo la probabilidad de obtener una pCR después de la QTN, con una sensibilidad y especificidad del 94% y 57%, respectivamente. Las conclusiones de los autores fueron que el RE y el estado de HER2 no son características suficientes para obtener los verdaderos subtipos intrínsecos. Sin embargo, esto plantea importantes cuestiones en relación con el sistema de clasificación óptima para guiar la toma de decisiones terapéuticas y, en cualquier caso, este predictor precisa de una mayor validación clínica.

A continuación se describen las características genéticas, morfológicas y clínicas más importantes de cada subtipo molecular. La tabla 1.22, recoge la relación entre los diferentes subtipos y la expresión del RE, HER2 y citoqueratinas (CK), genes característicamente expresados, el grado histológico y el pronóstico.

<u>Subtipo molecular</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>RE/RP/HER2</u>	<u>Ck5/6/EGFR</u>	<u>Genes de proliferación</u>	<u>Grado Histológico</u>	<u>Pronóstico</u>
<i>Basal-like</i>	8-20%	RE- RP- HER2-	+	Alto	Alto	Malo
<i>Her2+</i>	10-15%	RE- RP- HER2+	+/-	Alto	Alto	Malo
<i>Normal-like</i>	6-10%	RE-/+ HER2-	+	Bajo	Bajo	Medio
<i>Luminal A</i>	55-60%	RE+ RP+ HER2-	-	Bajo	Bajo	Excelente
<i>Luminal B</i>	10-15%	RE+/- RP+/- HER2 -/+	-	Alto	Medio/Alto	Medio/Malo
<i>Claudin-low</i>	5%	RE- RP- HER2-	+/-	Alto	Alto	Malo

Tabla 1.22: Características de los subtipos moleculares de cáncer de mama.

1- **Luminal A:** Son los tumores de mama más frecuentes (50-60% del total). Muchos de los genes encontrados en el Luminal A están típicamente expresados en el epitelio luminal que tapiza los ductos. Todos los casos de carcinoma lobulillar in situ y casi todos los carcinomas lobulillares infiltrantes, tienen un perfil característico de Luminal A. Este tipo de tumores se caracterizan por la expresión de RE, RP, Bcl-2 y citoqueratinas CK 8/18 y por la ausencia de sobreexpresión de HER2.

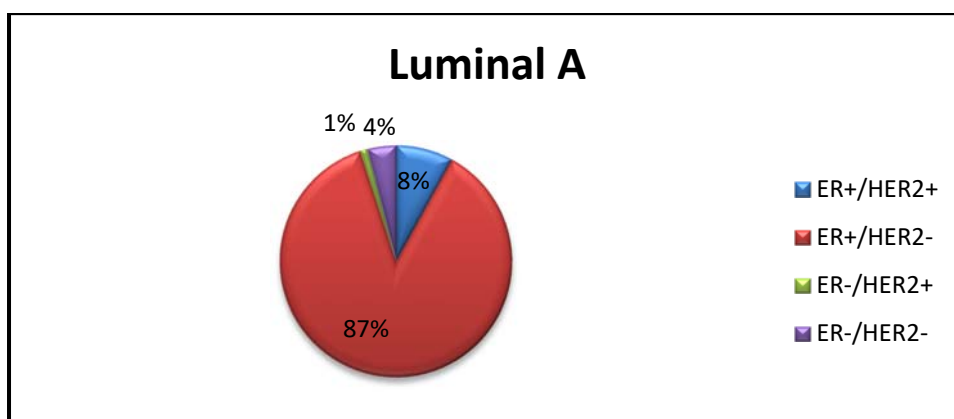


Figura 1.10: Distribución según patrón de receptores en subtipos Luminales A basado en expresión de ARNm De Prat y Perou ¹⁰⁹.

- 2- **Luminal B**: Representan un 10-20% de los tumores, pueden presentar un fenotipo más agresivo, con mayor frecuencia muestran un mayor grado histológico y un mayor índice proliferativo y tienen un pronóstico significativamente peor que los luminales A. Además de la expresión de RE y/o RP, estos tumores expresan EGFR, HER2 y ciclina E1.

A día de hoy, se siguen buscando biomarcadores que distingan fehacientemente los tumores luminales A de los luminales B, ya que aunque los dos expresan RE, los primeros gozan de un pronóstico excelente. La principal diferencia biológica entre ambos subtipos es el *perfil de los genes de proliferación*, tales como MIB1 y Ciclina B1, que tienen mayor expresión en los tumores Luminales B (tabla 1.22). De esta forma, los perfiles pronósticos como el OncoType DX (basados fundamentalmente en los genes de proliferación para el cálculo del riesgo), clasifican virtualmente a todos los tumores luminal B con un alto riesgo de recaída ¹¹⁰.

El *grado histológico* también puede ayudarnos a diferenciar estas dos formas de tumores luminales pues explica esta diferencia proliferativa, así como la proteína *Ki 67* como un marcador IHQ para distinguir ambos subtipos. Cheang y col ¹¹¹, estudiaron 357 CM mediante el perfil de 50-genes "PAM50" asignándolos a los diferentes subtipos moleculares de CM y asociaron esta clasificación con la expresión de Ki-67. El punto de corte que determinaron para distinguir los tumores Luminal A de los B era 14% ¹¹¹, aunque recientemente este punto de corte se ha subido a un 20-29% en últimos consensos (St. Gallen 2015) ⁸⁷, aunque sigue estando discutida la metodología de su determinación y sus variaciones según el laboratorio que lo realiza.

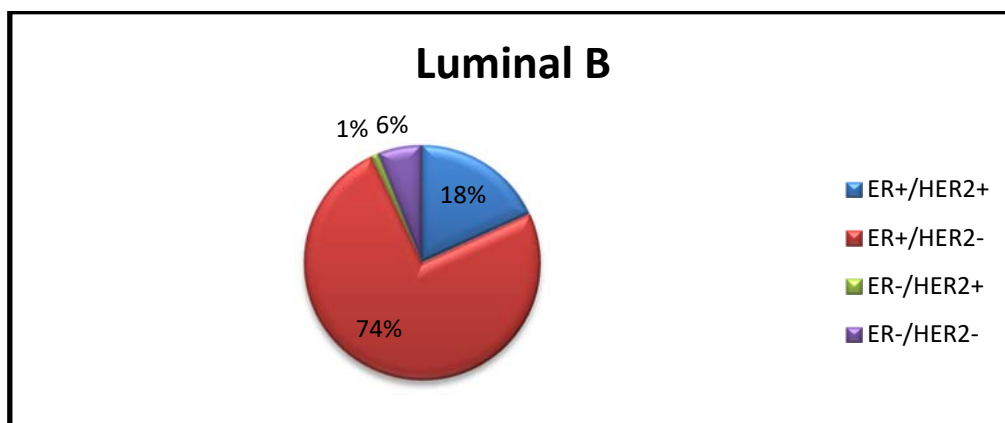


Figura 1.11: Distribución según patrón de receptores en subtipos Luminales B basado en expresión de ARNm De Prat y Perou ¹⁰⁹.

- 3- **Basal-like:** Comprenden un 10-20% de todos los casos de cáncer de mama y aproximadamente un tercio de los tumores RE-negativos. Reciben este nombre porque las células neoplásicas de estos tumores expresan genes que habitualmente se encuentran en las células basales y células mioepiteliales normales de la mama, incluyendo las citoqueratinas de alto peso molecular CK 5 y CK 7, P-cadherina, caveolinas 1 y 2, nestina, CD44 y EGFR. Estos tumores pueden expresar también genes característicos del epitelio luminal (CK8/18), aunque a niveles más bajos.

Aunque no tienen rasgos específicos que permitan identificarlos útilmente en las tinciones de rutina, los carcinomas basales suelen ser de alto grado histológico, elevado índice mitótico, arquitectura sólida y necrosis central, bordes expansivos, infiltrado linfoplasmocitario prominente, escaso estroma, y una elevada relación núcleo/citoplasma. Un elevado porcentaje de tumores basales presentan áreas metaplásicas y rasgos medulares típicos o atípicos (tabla 1.22).

El fenotipo “triple negativo” (RE-negativo, RP-negativo y HER2-negativo) no es suficiente para definir el cáncer basal. Este, además, expresa CK 5/6, CK14, CK17, vimentina y EGFR. El perfil IHQ de los cinco marcadores (conocido como grupo Core Basal) se caracteriza por la ausencia de expresión del RE, RP, y HER2 (“triple negativo”) y por la expresión de CK5/6 y/o del EGFR, y es capaz de identificar tumores Basal-like con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100% ¹¹². Es importante resaltar que los términos “triple negativo” y “basal-like” no son equivalentes, ya que un 9% de los tumores basal-like expresa receptores hormonales y un 10% sobreexpresa HER2 ¹⁰⁶. Aunque parecen identificarse dos grupos distintos dentro de los tumores “triple negativo”, nuevos estudios apareados de microarrays-IHQ deben determinar si el grupo de perfil “cinco negativos” se identifica o incluye al subtipo Claudin-low.

Las características morfológicas e IHQ de los cánceres basales son llamativamente similares a las de los tumores que aparecen en las portadoras de mutación en BRCA 1 y hay un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la vía de BRCA 1 es disfuncional en los cánceres basales esporádicos.

Clínicamente, estos tumores son más frecuentes en mujeres jóvenes (premenopáusicas), de ascendencia africana e hispana. Presentan menor frecuencia de afectación axilar, y de hecho datos recientes demuestran que el estado ganglionar es un factor pronóstico menos fiable en estos tumores. El riesgo de recaída es máximo en los 3 primeros años y la mayoría de las muertes ocurren en los primeros 5 años. Los tumores Basal-like tienden a metastatizar en cerebro y pulmones. Por otro lado, muestran una elevada tasa de respuesta a los esquemas de quimioterapia respuesta que también se ve reflejada en la evaluación de la misma en imágenes de RMN (mejores respuestas radiológicas, rRC) ¹¹³.

Paradójicamente, a pesar de su demostrada quimiosensibilidad, son los tumores que cuentan con un peor pronóstico. Por ello, se están investigando otras estrategias terapéuticas para este subgrupo mediante los tratamientos dirigidos a diana molecular, cuyo número crece constantemente e incluye: poli (adenosin-difosfato (ADP)-ribosa) polimerasa 1 (o PARP), EGFR, MAPK, PI3K/mTOR, VEGF y las vías relacionadas con la capacidad de autorrenovación de las células madre NOTCH, Wnt y Hedghog.

Uno de los tratamientos más prometedores en este subgrupo de tumores son los inhibidores de la PARP1, un actor clave en la reparación de las roturas de cadena única del ADN.

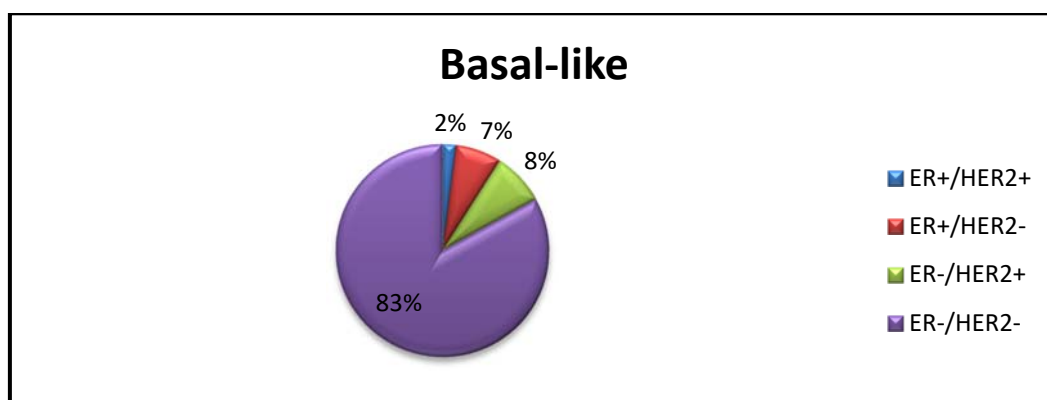


Figura 1.12: Distribución según patrones de receptores en subtipos Basal-like basado en expresión de ARNm De Prat y Perou ¹⁰⁹.

- 4- **HER2:** Un 10-15% de todos los CM corresponde a este grupo molecular. Los tumores tipo HER2 (o HER2-enriquecidos) muestran una elevada expresión del gen HER2 y otros genes asociados a la vía HER2 y/o a la amplificación HER2 en 17q12 (como GRB7) y a genes de proliferación. Al igual que ocurre con otros subtipos, el perfil IHQ RE-/HER2+ no es un sustituto fiel de este subtipo intrínseco, ya que aunque la mayoría (70%) de los tumores del tipo HER2 definidos por microarrays amplifican el gen HER2 y/o presentan una sobreexpresión de IHQ de HER2+++ (es decir, son clínicamente HER2+), sólo un 50% de los tumores HER2-enriquecidos son clínicamente HER2-positivos. El 50% restante se reparte entre las otras categorías clínicas: RE-/HER2+ (14%), RE+/HER2- (16%), RE-/HER2- (18%) ^{106,108}. Así, un número significativo de tumores RE+ con amplificación de HER2 (clínicamente RE+/HER2+) son clasificados en el tipo Luminal B.

Morfológicamente, los tumores enriquecidos con HER2 son altamente proliferativos, el 75% presenta un alto grado histológico y más del 40% tiene

mutaciones de p53. Con frecuencia se asocian a carcinoma ductal in situ. Clínicamente se caracterizan por un mal pronóstico, aunque la historia natural adversa de este subtipo se ha visto modificada en los últimos años por los avances terapéuticos de las terapias anti-HER2. Estos tumores, al igual que los basales, presentan una elevada quimiosensibilidad ^{114,115}.

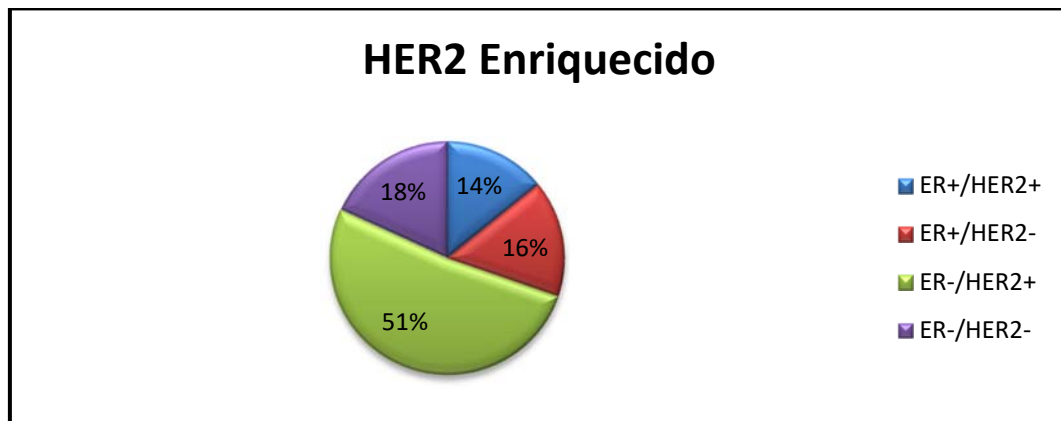


Figura 1.13: Distribución según patrón de receptores en subtipos Her2 basado en expresión de ARNm De Prat y Perou ¹⁰⁹.

- 5- **CM similar a la mama normal (“Normal-like”)/ inclassificados:** Estos tumores, que suponen un 6-10% de todos los CM, están mal caracterizados y en el dendrograma se agrupan jerárquicamente con los fibroadenomas y las muestras de mama normal, y próximos a los carcinomas basal-like. Expresan genes habitualmente activados en el tejido adiposo. Su pronóstico es ligeramente mejor que el de los tumores basales, y **no suelen responder a la quimioterapia neoadyuvante**. En el aspecto IHQ se han descrito como tumores “triple negativos”, pero también son negativos para CK5 y EGFR. Este grupo constituye un claro ejemplo de que no todos los tumores “triple negativos” son basal-like.

El significado clínico de estos tumores aún está por determinar, aunque se ha sugerido que podría deberse este subgrupo a un artefacto técnico (contaminación por alto contenido de tejido mamario normal), ya que, una gran serie de muestras, en las cuales las células neoplásicas fueron aisladas mediante microdissección, no encontró ningún carcinoma de mama “normal-like”, lo que sugiere que este subtipo molecular se debe a una mezcla con las células normales del parénquima mamario ¹¹⁶.

- 6- **“Claudin-low”**: En 2007 Perou y col ¹¹⁷, identificaron un posible nuevo subtipo intrínseco de CM que se caracterizaba por una baja expresión de genes involucrados en las uniones estrechas y en la adhesión intercelular (claudina-3, -4, -7, cingulina, ocludina, E-cadherina) y, en cambio una elevada expresión de los genes relacionados con la respuesta inmune (sugiriendo una alta infiltración de células inmunes en estos tumores) y genes de la matriz extracelular/mesenquimales (laminina, integrina, alfa 7, vimentina, ...etc.).

El análisis por agrupamiento jerárquico de 320 tumores de mama y 17 muestras de mama normal, utilizando una lista de 1900 genes intrínsecos ¹⁰⁸, sitúa, al grupo Claudin-low próximo al subtipo basal-like, ya que ambos comparten una baja expresión de HER2 y del grupo de genes luminales (RE,GATA3,CK8/18) (Figura 1.14).

Son tumores poco frecuentes (12-14%), la mayoría de ellos son carcinomas ductales infiltrantes de alto grado con una alta frecuencia de diferenciación metaplásica y medular ¹¹⁸. De hecho, estos tipos de tumores han sido recientemente “reclasificados” del subtipo basal-like al subtipo claudin-low. Suelen mostrar un inmunofenotipo triple negativo al igual que los tumores basales, aunque un 15% de ellos puede expresar receptores hormonales y otro 15% puede expresar el receptor HER2. Por otro lado, las células neoplásicas de estos tumores recuerdan al inmunofenotipo de las células madre cancerosas por su mínima expresión de marcadores de diferenciación epitelial (CD24, EpCA; MUC1) y una elevada expresión de CD44, CD49 f y ALDH1. Al igual que el subtipo basal-like, también es frecuente asociar este a las mutaciones del BRCA1 ¹⁰⁶.

Clínicamente presentan un mal pronóstico y tienen una tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante que es intermedia entre los tumores basales y luminales, (pRC de un 39% frente a un 73% en los subtipos basales) ¹⁰⁶. En conclusión, se necesitan más estudios para caracterizar mejor la sensibilidad terapéutica de este subtipo.

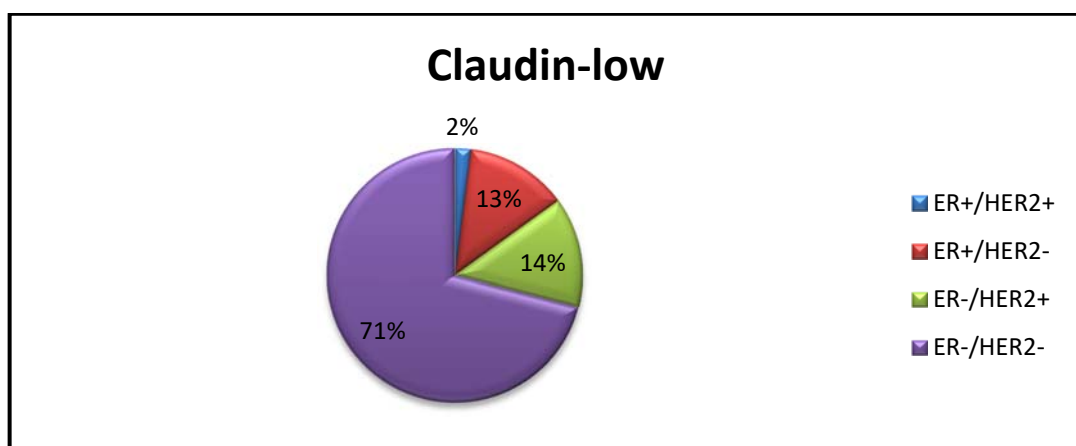


Figura 1.14: Distribución según patrón de receptores en subtipos Claudin-low basado en expresión de ARNm De Prat y Perou ¹⁰⁹.

1.2.1.3. RELEVANCIA ACTUAL DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CM

Probablemente la mayor contribución científica de la nueva clasificación molecular del CM haya sido el cambio de paradigma en el modo en que se percibe esta enfermedad. Lo que anteriormente se conocía como cáncer de mama, ahora constituye en realidad una multitud de enfermedades que asientan en el mismo órgano anatómico.

La importancia de esta nueva forma de clasificar el CM radica en cuánta información adicional ofrece sobre los métodos tradicionales y si aporta información útil para el manejo terapéutico de las pacientes. De hecho, tras una década de publicaciones describiendo esta nueva clasificación molecular, se debe reconocer que sigue siendo un modelo de trabajo en desarrollo y no una clasificación definitiva dado que, recientemente, se han identificado nuevos subtipos moleculares y puede modificarse aún más en los próximos años.

La mejor comprensión de las vías moleculares específicas de cada subtipo debe servir para proporcionar nuevas dianas y por tanto nuevas opciones de tratamiento o para, complementando los criterios clínico-patológicos convencionales, seleccionar mejor los tratamientos actualmente disponibles y las pautas de seguimiento más eficientes.

Los perfiles genómicos derivados de análisis supervisados que se describen más adelante, y en los que se utilizan los datos clínicos de las pacientes, (MammaPrint, Oncotype DX...), son superiores a los subtipos moleculares ^{103,119}. Pero quizás el objetivo final más importante de la clasificación molecular es identificar grupos de tumores con alteraciones genéticas muy similares y que por tanto respondan de forma homogénea a tratamientos específicos. Aunque algunos predictores basados en los subtipos intrínsecos han demostrado mayor capacidad predictiva de respuesta a la quimioterapia que los biomarcadores y el grado histológico ¹⁰⁸, en otros estudios no mejoran la predicción de respuesta respecto a las variables clínico-patológicas ¹¹³. Al mismo tiempo, se conoce la gran influencia que tienen en la forma de respuesta radiológica cuando se utiliza la RM como prueba de imagen para medir la misma tras aplicar quimioterapia neo-adyuvante (QTN), así como también su importancia en el grado de concordancia radiopatológica.

Como muchas veces ocurre, la principal cuestión es si el esfuerzo y el coste adicional de clasificar molecularmente el CM están justificados por un discreto aumento de la predicción de la respuesta al tratamiento.

1.2.2. PLATAFORMAS O FIRMAS GENÉTICAS

Los progresos en las técnicas genéticas han permitido que el diagnóstico del CM también pueda participar en la nueva era genómica. De estos nuevos avances destacamos los **ADN micrarrays**, que determinan mediante hibridaciones de naturaleza ADN-ADN, o ADN-ARN, un perfil de expresión genética, que puede medir desde unos pocos genes hasta miles de ellos de forma simultánea. Otro método utilizado para medir el perfil genómico es la **PCR** (Polymerase Chain Reaction). Con este método se obtiene un gran número de copias de un fragmento de ADN partiendo de un mínimo para así identificar el gen problema.

A continuación, se comentan brevemente las cuatro plataformas genómicas más utilizados en la práctica clínica, y en la tabla 1.23 se resumen las características de todos ellos. Existen otras firmas genéticas en proyecto como son Rotterdam Signature Test, Breast Cancer Gene Expression (BCGE) y MapQuant Dx Genomic.

1-MammaPrint (MMP)

MMP forma parte de una plataforma llamada **Symphony** que incluye tres firmas genéticas: **MammaPrint**, **BluePrint** (firma independiente que incluye 80 genes para clasificar los tumores en tres subtipos moleculares intrínsecos, Luminal, HER2, y Basal-like) y **TargetPrint**, (firma independiente que evalúa la expresión del mRNA de RE, RP y HER2).

MMP clasifica los tumores en dos grupos pronósticos, **bajo riesgo** (supervivencia libre de metástasis >90% a los 10 años) y **alto riesgo** (supervivencia libre de metástasis <90% a los 10 años) ^{120,121} y fue la primera firma genética aprobada por la FDA en 2007 ¹²². Estableció que las pacientes en las que la firma predecía un buen pronóstico, tenían una supervivencia global a los 10 años de 94,5%, mientras que en las de mal pronóstico era del 54,6%. MMP es un test dicotómico que a diferencia de otros test multi-gen, carece de la ambigüedad del grupo de riesgo intermedio y permite prescindir de forma segura del tratamiento quimioterápico en las pacientes de bajo riesgo, sin que ello influya en su evolución clínica.

Existen ensayos prospectivos como **MINDACT**, internacional, en fase III, randomizado y de alta calidad metodológica y cuyos resultados se están aún escribiendo. Este ensayo fue diseñado para evaluar prospectivamente la utilidad clínica del test en pacientes con ganglios positivos N1 ¹²³. El primer objetivo fue demostrar que pacientes de bajo riesgo según MMP podían evitar la quimioterapia sin que se afectara

el intervalo libre de enfermedad. Esto fue contestado por el ensayo prospectivo observacional **RASTER**, que ha demostrado una supervivencia libre de metástasis a 5 años del 100% para las pacientes de “bajo riesgo” ¹²⁴. Este estudio, con nivel de evidencia 2, es el análisis más fiable de todos los test genéticos disponibles en la actualidad ¹²⁵.

En el contexto de la neoadyuvancia, Straver et al ¹²⁶ evaluaron la utilidad clínica para predecir los beneficios de la quimioterapia neo-adyuvante (QTN) en pacientes con CM avanzado. Las pacientes de “bajo riesgo” mostraron una supervivencia libre de metástasis del 100% a los 3 años, mientras que las 17 recidivas se registraron en el grupo de “alto riesgo”. MMP aporta información predictiva independiente acerca de la respuesta terapéutica. La clasificación de “alto grado” por MMP, en combinación con cualquiera de los tres subtipos moleculares según BluePrint, se asoció a tasas de remisión completa estadísticamente significativas frente a los subtipos identificados por IHQ/FISH ¹²⁷. Otros estudios afirman que en comparación con la IHQ/FISH, BluePrint identifica con mayor exactitud a las pacientes susceptibles de responder (o no) al tratamiento con QTN ¹²⁸.

Por último, este test permite cambiar decisiones terapéuticas en aproximadamente un 20% de las pacientes ¹²⁹.

2-Oncotype DX

Este test para cáncer de mama invasivo ha sido desarrollado por Genomic Health Inc. Fue el primero validado clínicamente y cuenta con gran evidencia científica en la actualidad. Cuantifica la expresión de 21 genes en muestras tisulares de CM mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real ¹³⁰, y se realiza en muestras de tejido tumoral fijado en formaldehído y embebido en parafina. La técnica es exacta, precisa y altamente reproducible en un amplio rango dinámico.

Se desarrolló un algoritmo que, en base a la expresión de estos 21 genes, calcula el resultado de Recurrence Score (RS), que es individualizado para cada paciente y tiene un valor dentro del rango de 0 a 100. Permite estratificar a las pacientes en tres niveles de riesgo de recidiva: riesgo bajo, intermedio o alto, según sea el valor del RS <18, entre 18 y 30 y > o igual a 31, respectivamente.

El test Oncotype DX proporciona información pronóstica del riesgo a 10 años de recidiva a distancia y es el único test predictivo del beneficio de la quimioterapia tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno, para pacientes con CM invasivo con diagnóstico

reciente, RE positivo y HER2 negativo, sin afectación ganglionar o con 1 a 3 ganglios positivos, ya sean pre o postmenopáusicas.

Queda demostrado de forma consistente en análisis multivariados que el test Oncotype DX proporciona información adicional diferente de los factores clínicopatológicos convencionales ¹³⁰⁻¹³³.

Existen **estudios de validación con evidencia clínica** que corroboran la efectividad de este test, algunos de ellos aún sin terminar ¹³⁰⁻¹³⁷.

Actualmente, se está evaluando el beneficio potencial de la quimioterapia en dos estudios prospectivos, **TAILORx** que incluye a pacientes sin afectación ganglionar, y el **RxPONDER**, que valora una muestra de pacientes con afectación ganglionar ^{138,139}.

Como novedad, ya está disponible el test **Oncotype DX DCIS** consistente en el análisis de expresión de 12 genes para el cálculo del resultado de DCIS Score en pacientes con carcinoma ductal in situ de diagnóstico reciente, tratadas con excisión local, con o sin tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Permite determinar el riesgo de recidiva local o invasiva a 10 años mediante una variable continua, estratificando a las pacientes en tres grupos de riesgo:

- Bajo con DCIS Score <39.
- Intermedio con DCIS Score entre 39 y 54.
- Alto con DCIS Score >=55.

3-PAM 50/Prosigna

Conocido como PAM 50 ¹⁰⁸, este test mide la expresión de 50 genes específicamente seleccionados porque pueden analizarse desde ARN obtenido de tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina. De este modo, y si se compara con la clasificación molecular de un microarray (2000 genes desde ARN de tejido fresco), presenta una precisión del 93%, y proporciona una información similar a la proporcionada con 2000 genes, con tan solo 50.

Además de la información puramente biológica proporcionada por el PAM50 ¹⁰⁸, el test ofrece información pronóstica individualizada para cada paciente. Este predictor, conocido como **Risk of Recurrence (ROR)**, utiliza los mismos 50 genes pero, con un algoritmo distinto, calcula un score de 0 (mejor pronóstico) a 100 (peor pronóstico) puntos. La habilidad pronóstica del ROR ha sido validada retrospectivamente en 2.600 muestras tumorales provenientes de 2 estudios prospectivos (**ATAC y ABCSG08**) fase III, europeos, dónde pacientes postmenopáusicas fueron tratadas con tratamiento local

y 5 años de tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas) y fueron seguidas durante más de 10 años ¹⁴⁰⁻¹⁴⁴.

4-Endopredict

Endopredict es una plataforma genética desarrollada y validada en Austria y Alemania. Partiendo de un array de Affymetrix con más de 22000 genes predictivos de recurrencia en una cohorte de 253 tumores RE positivos, HER2 negativos, se reduce progresivamente el número de genes en 4 pasos y con 5 cohortes de pacientes más ¹⁴⁵. Finalmente se obtiene un algoritmo basado en valores de RT-PCR cuantitativa. Las enfermas utilizadas para realizar el algoritmo presentaban CM tratado exclusivamente con tamoxifeno.

Endopredict está indicado actualmente en pacientes con CM precoz con receptor estrogénico positivo y HER2 negativo.

En cuanto a estudios de validación de esta firma, los primeros fueron el **ABCSG 6 y 8** ¹⁴⁶, que se realizaron en 2 cohortes de pacientes tratadas de forma exclusiva con hormonoterapia. Otro estudio de validación importante es el de **GEICAM 9906** ¹⁴⁷, donde Endopredict se valida en población sometida a la quimioterapia, incluyendo pacientes pre-menopáusicas y otro segundo trabajo basado en el anterior mostró superioridad como herramienta predictiva de bajo riesgo de metástasis a 2 versiones del laboratorio del PAM50-ROR ¹⁴⁸.

En la práctica clínica Endopredict ha demostrado aumentar el número de pacientes que evitan la administración de QT ¹⁴⁹, incrementando la población de pacientes clasificada como no candidata a QT por diferentes oncólogos. Además el test ha demostrado su fiabilidad realizado en muestras quirúrgicas como en biopsias iniciales de tumor ¹⁵⁰.

Test genéticos	MMP	Oncotype	PAM50	Endopredict
<u>Laboratorio</u>	Agendia	Genomic Health	Arup Laboratories	Affymetrix
<u>Genes</u>	70	21	50	8
<u>Muestra</u>	Fresco, congelado, parafina	Parafina	Parafina	Parafina
<u>Técnica</u>	DNA microarrays	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR
<u>Indicación</u>	RE+RE-N-	RE+N-N+	RE+RE-N+N-	RE+Her2-N+N-
<u>Utilidad</u>	Valor pronóstico y predictivo. QT	Valor pronóstico y predictivo. TMX y QT.	Valor pronóstico y predictivo. QT	Valor pronóstico y predictivo. TMX y QT
<u>FDA</u>	Si	No	No	No
<u>Disponibilidad</u>	Europa USA	Europa USA	Europa USA	Europa USA

Tabla 1.23: Firmas genéticas

1.3. NEOADYUVANCIA

El concepto de neoadyuvancia radica en que el cáncer de mama no sólo es una enfermedad loco-regional, sino también sistémica. Halsted consideró que se trataba de una enfermedad puramente loco-regional, y estableció como tratamiento las mastectomías radicales con linfadenectomía axilar completa¹⁵¹. No obstante, la cirugía no siempre ha podido tratar todos los CM, incluso en estadios precoces. En los años 90, Bernard Fisher demostró la diseminación precoz hematógena de micrometástasis a distancia y justificó el uso de un tratamiento quirúrgico más conservador asociado a la radioterapia y a la quimioterapia¹⁵². Esta nueva vía de investigación permitió la introducción del concepto del tratamiento neoadyuvante.

1.3.1. QUIMIOTERAPIA PRIMARIA O NEOADYUVANTE (QTN)

El tratamiento del CM temprano y localmente avanzado se orienta a la curación con una tasa de éxitos de alta a muy alta dependiendo de la estadificación tumoral.

Está establecido que el tratamiento óptimo del CM curable es una combinación de **tratamientos locales** que reduzcan el volumen de células tumorales (con particular interés en la extirpación de la población principal de células tumorales pluripotentes) y **tratamientos sistémicos** que, además de complementar la eficacia de los tratamientos locales, ejercen una presión sobre las células tumorales diseminadas por el organismo (presentes desde los estadios más precoces) y no les permite invadir y generar nuevos tumores en un número significativo de casos.

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) consiste en la administración de citostáticos en pacientes con CM antes del tratamiento quirúrgico. Fue utilizada por primera vez en 1973, en pacientes con enfermedad localmente avanzada e inoperables, mejorando así la supervivencia global y consiguiendo un adecuado control local de la enfermedad. En los tumores primarios iniciales, el objetivo principal de la QTN es reducir el tamaño tumoral para aumentar las posibilidades de realizar un tratamiento quirúrgico más conservador y estético, así como el control de las potenciales micrometástasis. La QTN consigue respuestas tumorales en más de dos tercios de las pacientes con CM operable, observándose una tasa de progresión de la enfermedad durante el tratamiento del 5%.

Una vez concretada la necesidad de combinación de tratamientos, uno de los aspectos aún por resolver es la secuencia idónea de los mismos y con ello, la certeza de si es mejor comenzar por un tratamiento local primario y seguirlo del sistémico o, más bien, iniciar el tratamiento sistémico y proceder después a la cirugía y la radioterapia.

Así pues, es posible concluir que la QTN aporta diferentes ventajas: mayor porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador, igual pronóstico que el tratamiento adyuvante y un control precoz de la enfermedad micrometastásica. Además, este modelo implica un test *in vivo* de los diferentes tipos de regímenes quimioterápicos, permitiendo un conocimiento más real y práctico del efecto de estos sobre la enfermedad. Pero más allá de un beneficio clínico, la QTN representa una evaluación “in vivo” de la biología tumoral y proporciona un factor pronóstico de supervivencia en determinados subtipos tumorales.

1.3.1.1. INDICACIONES DE LA QTN

Por efecto del desarrollo histórico del tratamiento del CM, se parte del paradigma de que, siempre que sea posible la exéresis tumoral, esta es el tratamiento inicial de elección. Partiendo de este paradigma, las indicaciones de la QTN en tumores sin evidencia de diseminación metastásica son las siguientes:

1-Enfermas con CM localmente avanzado y carcinoma inflamatorio:

En estos casos es el tratamiento estándar. Son tumores grandes, asociados ocasionalmente a afectación de piel y/o de la pared torácica o con ganglios axilares fijos o con afectación de la cadena mamaria ipsilateral o de ganglios supraclaviculares. Según la clasificación TNM de la AJCC en su 8^a edición se corresponde con tumores en estadio IIB y III⁵⁶. Son tumores con baja supervivencia por lo que su objetivo es conseguir un control local de la enfermedad y mejorar la supervivencia global (hasta el 25% a 10 años).

2-Enfermas con CM operable con relación tamaño tumor/mama inadecuado para el tratamiento quirúrgico de inicio:

Mejora la tasa de cirugía conservadora por la disminución del tamaño tumoral. Debe considerarse en aquellos tumores que cumplan todos los criterios de cirugía conservadora excepto por el tamaño del tumor.

3-Todos aquellos casos candidatos a recibir QT adyuvante (QTA):

En cualquier enferma subsidiaria de recibir quimioterapia adyuvante debe considerarse la posibilidad de QTN, incluso si fuera factible realizar cirugía conservadora de entrada.

En cambio, no estaría indicada la QTN en los siguientes casos:

1-Incierta evidencia de beneficio de la adyuvancia sistémica, con lo que se realizaría cirugía de entrada.

2-Tumor primario y ganglios no medibles.

3-Asociación de microcalcificaciones extensas cuya exéresis impide la cirugía conservadora, cuando esta es el objetivo.

4-Pacientes que no la van a cumplir.

5-No existencia de equipo multidisciplinario.

Por tanto, se utilizará QTN en todos los casos que cumplan los cánones indicados anteriormente requiriendo además unas condiciones previas y adecuadas para realizarla.

-La condición *sine qua non* de cara a indicar QTN es la realización de la misma dentro de una unidad multidisciplinar de tratamiento de CM (figura 1.15).

Hay una absoluta necesidad de especialización de los diferentes profesionales de la unidad de cara a realizar las siguientes acciones indispensables:



Figura 1.15: Comité de expertos multidisciplinar de Unidad de Mama H.C.U.V.A.

- Visión global y multidisciplinar del tratamiento desde el inicio: El tratamiento neoadyuvante estará indicado solo si hay consenso en el comité. Con ello, es indispensable que un **oncólogo médico** o responsable del tratamiento sistémico valore a la paciente de inicio junto con el cirujano.
- Valoración quirúrgica inicial. En la historia médica de la paciente es indispensable que conste por escrito la **indicación quirúrgica inicial y la indicación quirúrgica en caso de reducción del volumen tumoral por efecto del tratamiento sistémico**. Así, tras finalizar el tratamiento sistémico no habrá dudas sobre la indicación quirúrgica a seguir.
- **Valoración conjunta por parte del radiólogo y del cirujano del estatus axilar.** La axila ha de quedar estudiada desde el inicio radiológicamente y constatada su afectación por punción/biopsia. En caso de negatividad radiológica, en el seno del protocolo de la unidad de mama, se ha de valorar la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) antes o después de la QTN. Se ha de evitar una QTN sin un estudio axilar adecuado que conduzca después a un vaciamiento axilar ganglionar no indicado.
- **Valoración radiológica del tumor y marcaje del mismo.** Siempre que se considere a una enferma candidata a cirugía conservadora tras QTN se ha de valorar la necesidad de realizar un estudio por el mejor método radiológico disponible, habitualmente la RM, antes y después del tratamiento. Así pues, el tumor ha de ser marcado radiológicamente con un clip radio-opaco intratumoral, por la posibilidad de respuesta completa radiológica (rRC).
- **La paciente ha de ser valorada desde el principio, por un especialista en oncología radioterápica** ya que la indicación postquirúrgica o la definición de los campos de irradiación posterior al tratamiento sistémico primario (TSP) puede hacerse confusa.
- **Valoración anatomopatológica del caso.** Cualquier paciente candidata a TSP ha de tener una cantidad suficiente de tejido tumoral en forma de Biopsia con Aguja Gruesa (BAG o BAV). No se puede indicar TSP en base a una PAAF o a una cantidad escasa de material en la BAG o BAV. Esto es así porque en un número no desdeñable de casos el tumor desaparecerá completamente tras la QTN (y todas las evaluaciones histológicas presentes y futuras se habrán de pasar en la pieza de biopsia), y porque es indispensable estudiar el perfil IHQ de los tumores antes de la indicación de TSP.

1.3.1.2. IMPACTO PRONÓSTICO

La quimioterapia ha demostrado en el CM operable o quirúrgico, un claro beneficio en términos de supervivencia global, tanto si es administrado antes como después de la cirugía del tumor primario ³⁵.

Los factores pronósticos en la quimioterapia neoadyuvante son diferentes de los que se utilizan en el tratamiento adyuvante. La mayoría de las pacientes con CM presentan una disminución significativa de la enfermedad tras la QTN. Por tanto, factores pronósticos como el tamaño tumoral o el número de ganglios linfáticos afectados van a cambiar durante la quimioterapia. Aunque el estadio clínico inicial y el tamaño tumoral son importantes, **el principal factor pronóstico a largo plazo es el grado de enfermedad residual** después de la QTN.

Varios ensayos clínicos han indicado que la respuesta patológica completa (pRC), es decir, la ausencia de tumor residual en la mama o en los ganglios linfáticos tras la QTN, se asocia a un pronóstico a largo plazo excelente ¹⁵³⁻¹⁵⁵. A continuación, se describen resumidamente los principales estudios relacionados:

- i. Los datos del **MDACC (MD Anderson Cancer Center)** indicaron que la SG a los 5 años era del 89% en las pacientes con pRC, frente a una SG del 64% en las que no alcanzaron una pRC ($p < 0,01$) ¹⁵⁵.
- ii. El estudio **NSABP B-18**, se inició en 1988 y fue diseñado para comparar la quimioterapia preoperatoria y postoperatoria en pacientes con CM operable. Incluyó a 1523 pacientes diagnosticadas de CM operable y las seleccionó al azar para recibir 4 ciclos de adriamicina/ciclofosfamida (AC) antes o después de la cirugía ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Se demostró una fuerte correlación entre las respuestas clínicas y patológicas del tumor a la QTN y el estado ganglionar patológico. En las pacientes que recibieron QTN se realizó un mayor número de tumorectomías respecto a las enfermas que recibieron quimioterapia adyuvante (el 67% frente al 60%; $p = 0,0029$). Cuando los 2 grupos de tratamiento se compararon, no se observaron diferencias significativas en cuanto a SLE y SG (**figura 1.16**). Se objetivó una relación significativa entre la respuesta clínica y patológica a la QTN y el pronóstico clínico a largo plazo, con mejor pronóstico en aquellas que presentaban respuesta completa patológica. Cuando se examinó el efecto pronóstico de la pRC junto con otros factores pronósticos conocidos, como el estado ganglionar clínico, el tamaño del tumor y la edad, **la pRC fue el único factor predictivo independiente de SLE y SG** ^{159,160}. La pRC y la negatividad de los ganglios axilares ^{153,158} se han considerado factores pronósticos establecidos, mientras que los datos sobre la relación de la respuesta clínica con el pronóstico son menos sólidos.

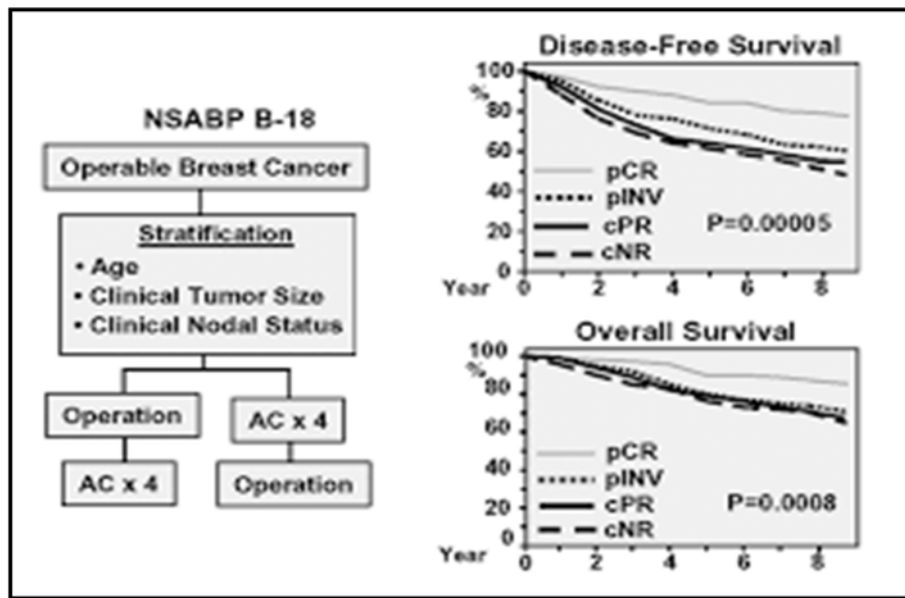


Figura 1.16: Estudio NSABP B-18 ¹⁵⁸. No existen diferencias significativas en las supervivencias entre QTN y QTA.

- iii. El ensayo de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 10902) ¹⁶¹ fue similar al anterior en cuanto al diseño. Aleatorizando a 698 pacientes, comparaba la cirugía seguida o precedida por 4 ciclos de QT con 5-fluoracilo/epirrubicina/ciclofosfamida (FEC). Globalmente, se observó un 49% de respuestas (RC: 7%; RP: 42%) en las pacientes del grupo que recibió QTN, aunque la tasa de pRC fue tan solo de un 3%. Se obtuvo menor frecuencia de afectación ganglionar en el grupo de QTN (38% de ganglios negativos, frente a un 32% en el otro grupo de adyuvancia), y un beneficio del tratamiento conservador (un 23% de pacientes que recibieron QTN y que inicialmente eras subsidiarias de mastectomía pudieron beneficiarse de una cirugía conservadora). No se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia (figuras 1.17 y 1.18).

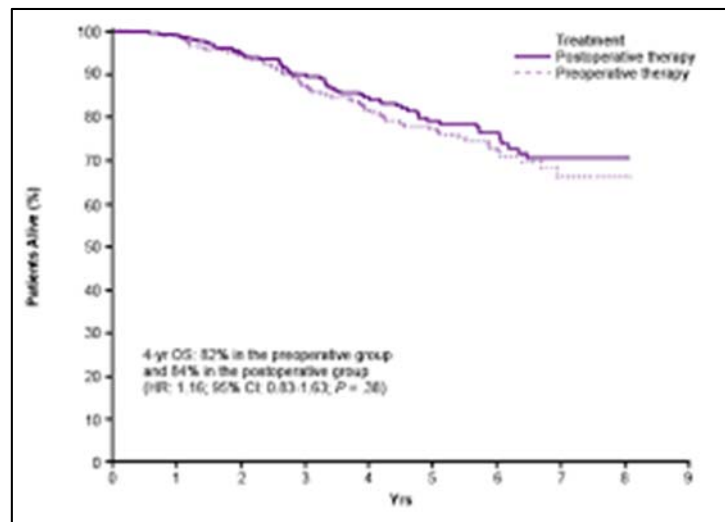


Figura 1.17: Estudio EORTC. No existen diferencias significativas en las supervivencias entre QTN y QTA ¹⁶¹.

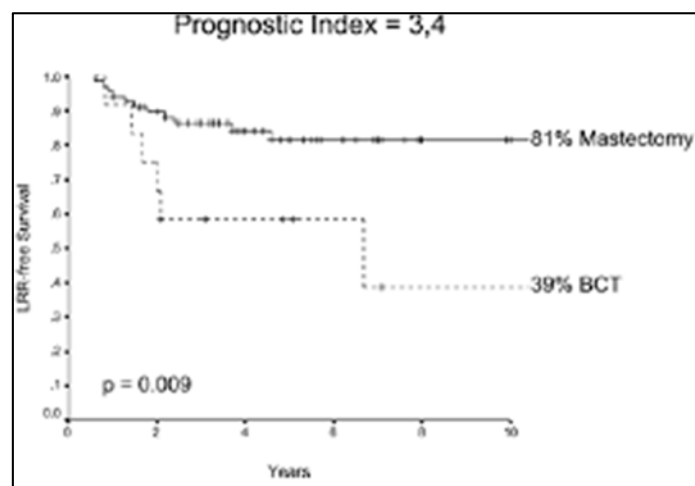


Figura 1.18: Estudio EORTC. Mayor tasa de cirugía conservadora con QTN ¹⁶¹.

- iv. El ensayo del **European Cooperative Trial in Operable Cancer (ECTO)** ¹⁶², aleatorizó a 892 pacientes con tumores >2 cm a QTN o adyuvante: 4 ciclos de QTA con doxorubicina, seguidos por 4 ciclos de CMF intravenoso, o 4 ciclos de QTA con adrimicina/paclitaxel seguido por 4 ciclos de CMF, o bien, adriamicina/paclitaxel/CMF como QTN. En el grupo de QTN, se produjo una tasa de pRC de un 23%, a la vez que un beneficio en la cirugía conservadora significativamente superior (el 71% frente al 35%; $p < 0,0001$). También el porcentaje de pacientes con ganglios negativos fue mayor en este grupo (61% frente a un 38%; $p < 0,0001$).

- v. En 2005 se publicó el **METAANÁLISIS DE MAURI et al** ¹⁶³, cuyo objetivo era contestar a la pregunta de si la QTN era mejor que la QTA. Se incluyeron 9 estudios aleatorizados, en los que la pRC era altamente variable. No se observaron diferencias en cuanto a SG, SLE, ni recidivas a distancia, y la probabilidad de progresión durante el tratamiento neoadyuvante era extremadamente baja. No obstante, se observó un porcentaje mayor de cirugía conservadora, aunque con un aumento del riesgo de recurrencia locorregional (RR=1,22; p=0,15) en el grupo con QTN, sobre todo cuando sólo se realizaba radioterapia sin cirugía (RR=1,53; p=0,009) en las pacientes que conseguían una cRC y rRC. Esto último enfatizaba la importancia de incorporar la cirugía en el tratamiento locorregional después de la QTN.
- vi. El **METAANÁLISIS DE MIEOG** ¹⁶⁴ se presentó en 2007. En él, se incluían 14 estudios con 5.500 pacientes, en el que se observó que no había diferencias en SG en cuanto a QTN o QTA:
- 10 estudios (4620 pacientes) evaluaron la SG y SLE y no encontraron diferencias entre los dos grupos.
 - 11 estudios (5401 pacientes) valoraron la tasa de recidiva locorregional. Tras la exclusión de 3 estudios (porque las pacientes no fueron operadas), no existieron diferencias significativas, los resultados varían entre 2-24%.
 - 10 estudios (5292 pacientes) mostraron un aumento de la tasa de cirugía conservadora (25% de downstaging). (*Downstaging: efecto de la disminución del estadio tumoral en la pieza quirúrgica respecto al registrado en la valoración inicial en el contexto de respuesta al tratamiento antineoplásico*).
 - 4 estudios (1290 pacientes) mostraron correlación entre la pRC y la supervivencia.
 - 4 estudios (2799 pacientes) mostraron una disminución de la tasa de complicaciones infecciosas tras QTN. Esta revisión demostraba que el incremento del porcentaje de recidiva local asociado a QTN se reduce de forma importante después de excluir los estudios en los que los pacientes reciben exclusivamente radioterapia después de la regresión tumoral completa.

El mensaje más importante derivado de estos ensayos fue que la quimioterapia neoadyuvante podía administrarse a las pacientes con CM localmente avanzado o en estadios iniciales con seguridad y con idéntica supervivencia.

Además de esto, otras posibles ventajas pueden justificar su utilización, como son el incremento de la tasa de cirugía conservadora y el valor predictivo de la respuesta (especialmente la pRC).

1.3.1.3. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

Tras la primera generación de ensayos clínicos aleatorizados, numerosos estudios han explorado la optimización de diversos regímenes como un camino para mejorar los resultados obtenidos con esta forma de tratamiento y han sentado las bases racionales, biológicas y clínicas para seguir evaluando el papel de la QTN en el CM ¹⁶⁵.

Los diversos regímenes de tratamiento varían desde monoterapias a tratamientos combinados o secuenciales.



1- Quimioterapia frente a quimio-hormonoterapia concomitante

El papel de la quimio-hormonoterapia también se ha evaluado en ensayos aleatorizados. Algunos ensayos compararon la eficacia de un esquema de tratamiento neoadyuvante con o sin tamoxifeno ¹⁶⁶. No se observaron diferencias en la actividad de ambos tipos de tratamiento. Por tanto, los datos existentes hasta el momento no justifican el uso de la quimio-hormonoterapia neoadyuvante.

2- Tratamiento con antraciclinas frente a tratamiento sin antraciclinas

Un ensayo aleatorizado que compara un esquema de QTN con antraciclinas frente a un esquema sin estas, no detecta diferencias en términos de actividad, SLE o SG ¹⁶⁷. Aunque este estudio posiblemente no tuvo suficiente poder para detectar pequeñas diferencias a favor del grupo que recibió antraciclinas, indica que en ocasiones se pueden considerar regímenes alternativos para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con contraindicación para recibir antraciclinas.

3- Combinaciones de antraciclinas frente a antraciclinas-taxanos

Las combinaciones de estos dos fármacos en el tratamiento del CM metastásico no han producido un aumento de la supervivencia, excepto en uno de ellos. Sin embargo, la mayor actividad de estas combinaciones ha conducido a investigar su papel en el tratamiento neoadyuvante en pacientes con CM en estadios iniciales.

La respuesta clínica tumoral se observa en un 70-90% de las pacientes con QTN, que varía en función del tipo de QT y el número de ciclos ¹⁶⁸. Se han diseñado varios estudios para responder a esta cuestión:

- i. El **NSABP-27** ¹⁶⁹ es el mayor estudio que compara QTN con antraciclinas y taxanos. En este estudio, añadir docetaxel a antraciclinas no varió de forma estadísticamente significativa ni la SLE ni la SG. No obstante, en el subgrupo de pacientes que obtuvieron una respuesta parcial a antraciclinas, la administración de docetaxel demostró un aumento en la SLE (HR=0,71; p=0,007), mientras que en las no respondedoras no se mejoraron los resultados. La consecución de una pRC se asociaba con una mayor SG (HR=0,33; p<0,0001) y SLE (HR=0,45); p<0,0001). Las pacientes tratadas con AC seguido de docetaxel neoadyuvante presentaron una tasa de respuestas clínicas y de pRC significativamente mayores al grupo con AC neoadyuvante. La adición de docetaxel neoadyuvante se traduce también en una disminución significativa de los ganglios axilares. Sin embargo, el incremento de las tasas de respuesta clínica y patológica tras la neoadyuvancia con docetaxel no se traduce en un incremento significativo de la tasa de cirugía conservadora. Los datos de SLE y SG no están disponibles todavía.
- ii. En el estudio **ACCOG** ¹⁷⁰, diseñado en el Reino Unido, se aleatorizó a 363 pacientes con CM inflamatorio o localmente avanzado a 6 ciclos de AC (doxorubicina más ciclofosfamida) o AD (doxorubicina más docetaxel). A los 32 meses de seguimiento, no había diferencias significativas en cuanto al número de respuestas clínicas ni respuestas patológicas completas, así como tampoco en cirugías conservadoras ni porcentaje de recaída.
- iii. Buzdar et al ¹⁷¹ del MD Anderson Cancer Center (**MDACC**), publicaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron 174 pacientes con CM operable que recibieron de forma aleatorizada 4 ciclos de 5-fluoracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC) frente a 4 ciclos de paclitaxel. Tras la cirugía se administraron 4 ciclos de quimioterapia con FAC en ambos grupos de tratamiento. Las respuestas globales y el porcentaje de cirugía conservadora

fueron similares. Las tasas de pRC fueron más altas con FAC. Hay que esperar un mayor seguimiento para valorar la SLE y SG.

- iv. En un estudio fase II aleatorizado realizado por **Pouillart et al** ¹⁷², se compararon 4 ciclos de QTN con AC frente a 4 ciclos de AT (adriamicina/paclitaxel) en pacientes con CM en estadios iniciales. Con 247 pacientes incluidas (n=180 en el grupo de AT; n=67 en el grupo de AC), las pRC y las respuestas globales fueron superiores en el grupo de AT.

Hasta el momento, el esquema óptimo de QTN no está establecido, aunque una combinación de 4 ciclos de antraciclinas seguido de 4 ciclos de taxanos (paclitaxel semanal o docetaxel trisemanal) es la combinación que consigue el porcentaje mayor de pRC (22%-31%) ¹⁶⁹. No obstante, hay un grupo de bajo riesgo en los que la adición de taxanos tiene un beneficio mínimo. Un objetivo que debe conseguirse es poder identificar factores pronósticos que nos ayuden a individualizar el régimen de QTN apropiado para estos pacientes con la mínima toxicidad. Otras preguntas que se deben responder serían si la **administración** de antraciclinas y taxanos ha de ser **secuencial o recurrente**, y si estos últimos se han de administrar de forma semanal o trisemanal. Para ello, se diseñaron los estudios siguientes:

- a. En el estudio **GEPARDUO** ¹⁷³ se aleatorizó a 913 pacientes a 4 ciclos de AD cada 2 semanas (AD) versus 4 ciclos de AC cada 3 semanas, seguido de 4 ciclos de D (AC→D) La rama secuencial estaba asociada a mayor tasa de pRC y de cirugía conservadora que la administración concomitante (14,3% vs 7% y 63,4% vs 58,1%, respectivamente).
- b. El estudio diseñado por el grupo **AGO** ¹⁷⁴ comparó 2 esquemas de tratamiento neoadyuvante secuencial con distinta densidad de dosis de epirrubicina/paclitaxel. El esquema de dosis densas estaba asociado a una mayor pRC (el 18% frente al 10%) y cirugía conservadora (el 66% frente al 55%). También se observó un incremento no significativo de la proporción de pacientes con ganglios histológicamente negativos entre las pacientes tratadas con el régimen de densidad de dosis.
- c. **Green** et al ¹⁷⁵ exploraron si diferente densidad de dosis de paclitaxel mejoraba la tasa de pRC. Aleatorizó a 258 pacientes a 12 ciclos de paclitaxel semanal o cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de FAC. El esquema semanal se asoció a una mayor tasa de pRC (el 28% frente al 16%) y cirugía conservadora. Así pues, estos datos revelan que el paclitaxel semanal es más activo y menos tóxico ¹⁷⁶.

Aunque los resultados de muchos estudios presentados son preliminares y los datos de SLE y SG no están todavía disponibles, parece ser que un régimen secuencial de una antraciclina seguida por un taxano produce generalmente una tasa elevada de pRC, superior a la de un esquema de combinación.

No existe información sobre la tasa de pRC que produciría la administración de una combinación triple de una antraciclina, un taxano y ciclofosfamida. Esta combinación ha demostrado una actividad importante en el tratamiento adyuvante el CM con afectación axilar.

En algunos **estudios se ha evaluado la respuesta durante el tratamiento** con la intención de optimizar el siguiente esquema de QT que debe administrarse:

- a. Un estudio publicado por el grupo **Aberdeen**¹⁷⁷ explora el beneficio de un régimen secuencial. Se incluyó a 162 pacientes con CM que obtuvieron respuesta clínica tras 4 ciclos de un esquema neoadyuvante con antraciclinas. Posteriormente se aleatorizaban a recibir otros 4 ciclos adicionales del mismo régimen o 4 ciclos de docetaxel. La tasa de respuestas clínicas y patológicas fue superior en el grupo de este último.
- b. En el estudio **GEPARTRIO**¹⁷⁸ con un diseño similar al anterior, si después de 2 ciclos de QTN esquema TAC había una reducción del tumor superior al 50%, las pacientes se aleatorizaban a 4 o 6 ciclos más de TAC. Se aleatorizó a las no respondedoras a 4 ciclos más de TAC o 4 ciclos de vinorelbina y capecitabina. De las 627 pacientes no respondedoras, se observó que no había diferencias entre las 2 ramas en términos de respuestas completas clínicas, patológicas y de cirugía conservadora. La pRC fue muy baja en las 2 ramas (el 7% frente al 2%) similar a los del estudio Aberdeen.

En los tumores **HER-2 positivo** localmente avanzados, los resultados de 3 **estudios fase III**, han demostrado que el tratamiento con **QTN más trastuzumab** aumenta de forma significativa la pRC hasta un 65%. Estos ensayos se describen brevemente a continuación:

- a.- En el primer estudio que presentó **Buzdar** en 2005¹⁷⁹, se comparaba 6 meses de tratamiento con QTN+/- trastuzumab en pacientes con enfermedad en estadio II y IIIA (operables) (4 ciclos de paclitaxel trisemanal seguidos de 4 ciclos de FEC con o sin trastuzumab semanal seguido de cirugía). Este estudio se cerró prematuramente por la superioridad de trastuzumab más QT (pRC del 65% frente al 26%). No hubo diferencias en cirugía conservadora (57% frente al 53%). La población seleccionada de buen pronóstico, la mayor duración de trastuzumab

(24 semanas) y la concurrencia de antraciclinas y trastuzumab contribuyeron a estos resultados excelentes.

b.- El estudio en fase III **NOAH** ¹⁸⁰ analizó la eficacia y la seguridad de doxorubicina y paclitaxel, seguido de paclitaxel y después CMF con o sin trastuzumab en pacientes HER-2 positivo. Se incluyó una tercera rama con pacientes HER-2 negativo que recibían el mismo esquema sin trastuzumab. Los resultados apuntaban un aumento de la respuesta patológica global (89% frente al 77%) y de pRC (43% frente al 23%), comparado con los que sólo recibieron QT ¹⁸¹. Después de un seguimiento de 3 años, la supervivencia libre de enfermedad mejoró también en las pacientes HER-2 positivo tratadas con trastuzumab y QT comparado con QT sola (el 70,1% frente al 53,3%).

c.- El estudio **GEPARQUATTRO** ¹⁸² se diseñó para evaluar la pRC obtenida después de administrar epirubicina más ciclofosfamida, seguido de 1-3 esquemas diferentes de docetaxel. Hubo un aumento del porcentaje de pRC para las pacientes HER-2 positivo en las que se administró trastuzumab (el 31,7% frente al 15,7%).

Estos tres últimos estudios en fase III demostraron un aumento significativo de la pRC al añadir trastuzumab a la QTN. Las variaciones de los valores de pRC se explicarían por la estadificación tumoral, los diferentes esquemas de tratamiento y su duración.

En el SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) de 2010 se presentaron los resultados de tres **estudios de neoadyuvancia en fase III en pacientes HER-2 positivo, dirigidos a valorar los nuevos tratamientos antidiaria** (Lapatinib, Bevacizumab, Everolimus) en neoadyuvancia. Se describen a continuación resumidamente:

1.- En el estudio **GEPARQUINTO** ¹⁸³ el Lapatinib no ha demostrado ser más eficaz que el Trastuzumab, tanto en la tasa de pRC (50,4% en la rama de trastuzumab, frente al 35,2% en la rama de lapatinib) como en la de cirugías conservadoras realizadas tras el tratamiento (65,6% en la rama de trastuzumab, frente al 56% en la rama de lapatinib).

2.- El estudio **NEOALTTO** ¹⁸⁴ donde se analiza el bloqueo doble con trastuzumab y lapatinib, mostró una mayor tasa de pRC que la utilización de trastuzumab solo (51,3% vs 29,5%). El bloqueo de rama doble es más efectivo en las pacientes que no expresan receptores hormonales y en general a los bloqueos de un solo fármaco en pacientes HER-2 positivos.

3.- En el estudio **NEOSPHERE** ¹⁸⁵ se aleatorizó a las pacientes HER-2 positivo a cuatro ramas con trastuzumab+docetaxel (TH), docetaxel+trastuzumab+pertuzumab (THP), trastuzumab+pertuzumab (HP), y docetaxel con pertuzumab (TP). La pRC fue mayor en la rama de THP del 45,8% frente al TH del 29%. Estos resultados demuestran la superioridad de la actividad antitumoral de THP, lo que justifica seguir estudiando los dos anticuerpos monoclonales con o sin docetaxel en mujeres HER-2 positivo en enfermedad en estadios iniciales o enfermedad metastásica.

En este contexto, es de importante relevancia actual la incorporación del **Pertuzumab (Perjeta[®])** al tratamiento de los tumores HER 2 positivo, junto con el Trastuzumab y los Taxanos.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4.

Como resultado, Pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K).

Hay evidencias que avalan la eficacia y seguridad clínicas del Pertuzumab junto a Trastuzumab y Taxanos como primera línea de tratamiento de pacientes con CM HER 2+. Existen fundamentalmente dos estudios:

a.- Estudio **BO17929**, estudio “proof of concept” de la eficacia de Pertuzumab en combinación con trastuzumab en cáncer de mama metastásico HER2+ ¹⁸⁶.

b.- Estudio **CLEOPATRA**, estudio pivotal de la eficacia y seguridad de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en 1^a Línea de tt^o de cáncer de mama metastásico HER2+ ¹⁸⁷. Este estudio condujo a un análisis final de SLE (Comité independiente de revisión, NEJM 2012), análisis confirmatorio de SG ¹⁸⁷, análisis de calidad de vida (Annal of Oncol 2013) y análisis de progresión en sistema nervioso central (Annal of Oncol 2014). En él se seleccionaron 808 pacientes con CM localmente recurrente, inoperable o metastásico HER 2+ y se aleatorizó a dos brazos de estudio: En uno de ellos se trató a 406 pacientes con placebo y trastuzumab (> = 6 ciclos de docetaxel, en función de toxicidad o criterio del investigador). En el otro

brazo, pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (≥ 6 ciclos). Se concluyó que existía un aumento de SLE cuantificado en 6,4 meses en el grupo que recibió el pertuzumab; y en cuanto a la supervivencia global, a los 37,6 meses ya habían fallecido el 50% de los pacientes tratados con Trastuzumab + Docetaxel, mientras que el 66% de los tratados con Trastuzumab, Pertuzumab y Docetaxel continuaban con vida.

Por tanto, la adición de Pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel:

- Reduce el riesgo de muerte en un 34%
- Reduce el riesgo de progresión en un 38%
- Incrementa la TRO (tasa de respuesta objetiva) hasta el 80%
- Reduce el riesgo de progresión en SNC en un 42%
- Ha demostrado buen perfil de seguridad clínica
- Conserva la Calidad de vida y retrasa el deterioro de los síntomas

Los **tumores triple negativos (TN)**, son los que más se benefician de la QTN pues existe una alta correlación entre pRC y SLE, con una tasa de pRC del 30%.

El esquema estándar de QTN en estos tumores es AC x4, seguido de Paclitaxel 12 semanas. Las pacientes que no alcanzan con este régimen de tratamiento pRC, presentan por lo general, una alta tasa de recidivas, con lo que la cuestión principal sería cómo mejorar el pronóstico de estas pacientes. Posiblemente la respuesta es: asociando nuevos agentes neoadyuvantes: PLATINOS, BEVACIZUMAB, NAB-PACLITAXEL (Abraxane[®]) e INMUNOTERAPIA.

También existe mayor incidencia de tumores BRCA mutados en CM TN para los cuales se están desarrollando nuevos fármacos derivados del platino.

A continuación, se describen de forma resumida los ensayos clínicos más relevantes relacionados con estos fármacos neoadyuvantes que aumentan la tasa de pRC en tumores TN:

1.- El estudio **CALGB 40603**¹⁸⁸ investigó el impacto que tiene la asociación de Bevacizumab y/o Carboplatino a Antraciclinas y Taxanos para aumentar la pRC. Se demostró una mayor respuesta a nivel de mama y axila (gráfico 1.10) cuando se asociaban estos agentes.

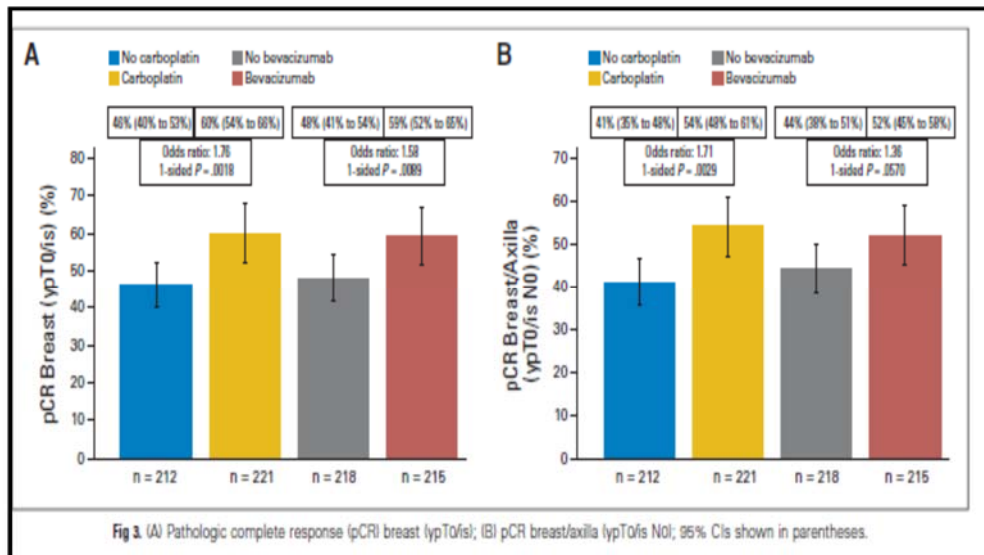


Gráfico 1.10: (A) Respuesta patológica completa (pRC) en mama; (B) pRC en axila. (Bevacizumab y Carboplatino).

2.- El estudio **GEPARSIXTO**¹⁸⁹ constató la eficacia del Carboplatino cuando se añade a otros tratamientos neoadyuvantes. Se trata de un ensayo clínico en fase 2, con una N de 315 pacientes, de las cuales se seleccionaron 193 que tenían receptores hormonales negativos, y se aleatorizaron a dos brazos de tratamiento. Unas fueron tratadas con Antraciclinas, Paclitaxel y Bevacizumab y en otro brazo se añadió a los tratamientos anteriores el Carboplatino. Este estudio demostró que existía un mayor porcentaje de pRC en tumores con receptores hormonales negativos ($p < 0,001$); así como también en el brazo de tratamiento con Carboplatino ($p = 0,03$) (gráficos 1.11 y 1.12).

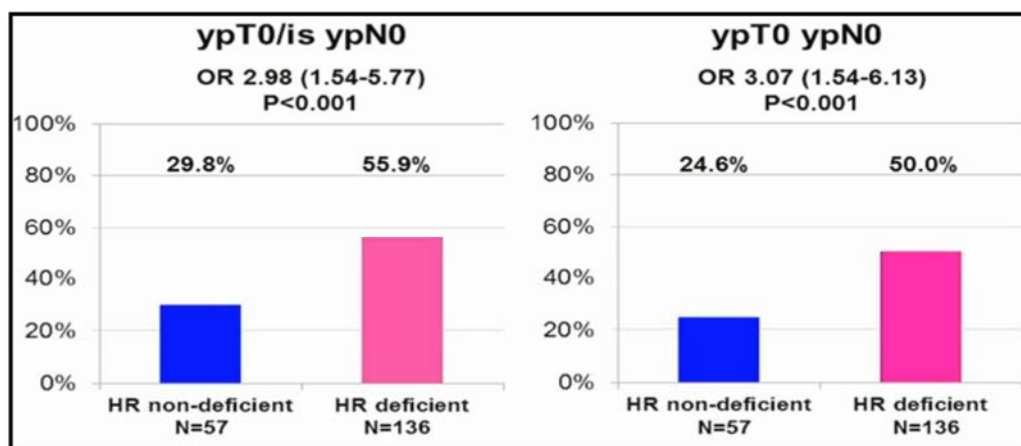


Gráfico 1.11: Mayor % de pRC en tumores con receptores hormonales negativos. GEPARSIXTO.

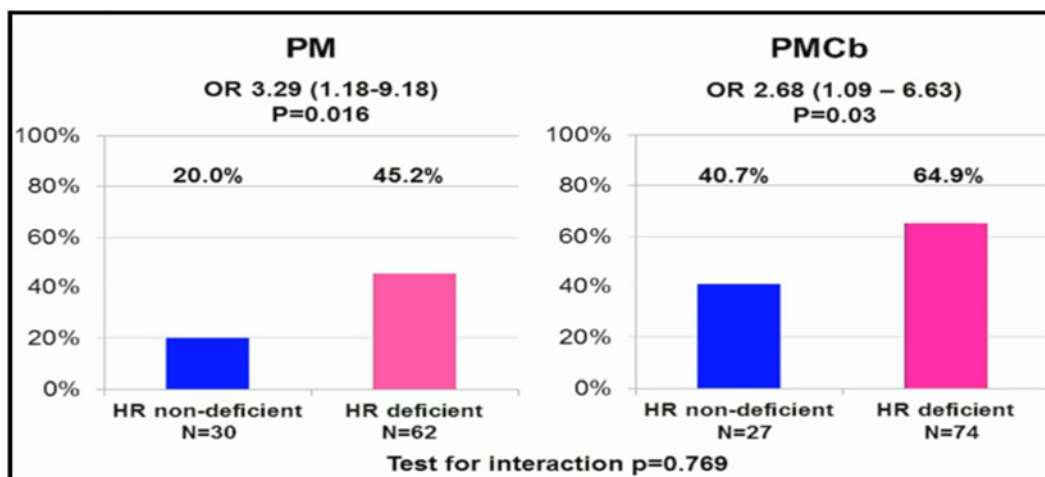


Gráfico 1.12: Mayor % de pRC en la rama o brazo que asocia el Carboplatino. GEPARSIXTO.

Acerca del Platino como tratamiento neoadyuvante en BRCA 1 mutado, la principal cuestión es si constituye un estándar en la neoadyuvancia del CM TN. A día de hoy, la respuesta a esta pregunta es negativa. Se sabe que los platinos asocian un 20% de toxicidad con lo cual podría influir en la supervivencia, acortando la misma por estos motivos o efectos secundarios graves. Tampoco se sabe si el esquema suministrado es el óptimo y si es útil este tratamiento para todas las enfermas.

Como se ha explicado más arriba, las pacientes con CM triple negativo sí que podrían beneficiarse del Bevacizumab en neoadyuvancia ¹⁹⁰, aunque todavía es necesario determinar bien su papel en este campo, ya que existen controversias entre los distintos estudios: por un lado se sabe que aumenta la pRC (y la toxicidad también)

según CALGB 40603 ¹⁸⁸. El NSABP-B40 afirma que aumenta la pRC en tumores con RE+; sin embargo, en GEPARQUINTO ¹⁸³, aumenta la pRC en tumores con RE-.

Sin embargo, en adyuvancia, el Bevacizumab no demuestra beneficio sobre la SG, tanto en el subtipo TN como en los tumores HER 2+ o HER 2 negativos, como demuestran varios estudios publicados: BEATRICE ¹⁹¹, BETH ¹⁹² y ECOG E5103 ¹⁹³ para cada inmunofenotipo respectivamente.

a.- El estudio **GEPARSEPTO** ¹⁹⁴, enfoca la investigación en demostrar la eficacia del NAB-PACLITAXEL (Abraxane[®]) en el tratamiento neoadyuvante del CM triple negativo. Es un ensayo clínico aleatorizado en fase 3, donde se reclutan 1200 pacientes, 60 HER 2+, y se las aleatoriza en 2 brazos: un grupo recibe Paclitaxel 80 mg/m² semanal junto con otros neoadyuvantes (epirrubicina, ciclofosfamida, trastuzumab, pertuzumab, estos dos últimos en caso de HER 2+) durante 12 semanas; el otro grupo recibe NAB-PACLITAXEL 125 mg/m² semanal en lugar de Paclitaxel, y el resto de fármacos similar al otro brazo. Se demostró que la tasa de pRC aumentaba de forma significativa en el brazo de tratamiento con Nab-paclitaxel, sobre todo en los tumores TN y con Ki 67>20% (tabla 1.24)

Parameter	Subgroup	pCR (%)
SPARC	SPARC negative	28.8 vs 37.7
	SPARC positive	29.8 vs 48.3
Ki67	Ki67<=20%	19.6 vs 26.1
	Ki67>20%	33.1 vs 44.0
Biological subtype	HER2-, HR+	12.0 vs 16.0
	HER2-, HR-	25.7 vs 48.2
	HER2+, HR+	50.0 vs 56.4
	HER2+, HR-	66.7 vs 74.6
HER2	HER2-	17.7 vs. 27.0
	HER2+	54.1 vs 61.8
HR-status	HR-	36.1 vs. 56.1
	HR+	25.6 vs. 29.9

Tabla 1.24: pRC en subgrupos estratificados (SABCS, December 9-13,2014)

b.- La inmunoterapia está cobrando importancia en el tratamiento neoadyuvante del CM TN. Existe un estudio (**NEOTRIPa PDL1**)¹⁹⁵ donde se trata efectividad del anticuerpo PDL-1 para el tratamiento neoadyuvante de estos tumores, además de las alternativas con Nab-Paclitaxel y Carboplatino anteriormente explicados.

Se pueden extraer las siguientes **conclusiones finales** sobre la Neoadyuvancia del CM TN:

- El CM TN es un subtipo heterogéneo, de mal pronóstico y por tanto es importante conseguir una **pRC**.

- La tasa de pRC está alrededor del 30% cuando se tratan con antraciclinas y taxanos: AC x 4 seguido de Paclitaxel x 12 semanas

- Las pacientes que **no alcanzan pRC presentan una alta tasa de recidivas**.

- La mejora del pronóstico en estos casos se intenta:

– Asociando nuevos agentes neoadyuvantes al tto neoadyuvante:

- **Carboplatino** (con Paclitaxel, aumenta la tasa de pRC hasta 54%)
- **Nab-paclitaxel** (duplica tasas de pRC frente paclitaxel semanal)
- **IPARP**: mayor incidencia de BRCA+ en TN
- **Inmunoterapia**

–Nuevos agentes adyuvantes en aquellas con enfermedad residual.

Importancia **TILs**

En la práctica clínica el tratamiento quimioterápico es seleccionado según los factores predictivos clínicos y patológicos (mencionados en capítulos anteriores) aunque éstos determinan con poca exactitud el grado de actividad de los diferentes fármacos.

Los regímenes más habituales son:

1. **AC** (adriamicina-ciclofosfamida) cada 21 días (4 ciclos) seguido de **docetaxel** cada 21 días (4 ciclos).
2. **TAC** (docetaxel-adriamicina-ciclofosfamida) cada 21 días (6 ciclos).
3. **FEC** (ciclofosfamida-epirrubicina-5-fluoracilo) cada 21 días (4 ciclos) y **Paclitaxel** semanal (12 semanas). Todo ello junto a trastuzumab semanal durante 24 semanas en pacientes HER-2 positivo.

La prolongación de la quimioterapia más allá de 3-4 meses aumenta la tasa de respuestas pero a expensas también de un aumento de la toxicidad ¹⁶⁹. El número de ciclos que actualmente se utiliza y con buena tolerancia es de 6-8 ciclos.

1.3.1.4. CONSIDERACIONES QTN ST GALLEN 2015

Acerca de la Neoadyuvancia, en el Consenso de St Gallen celebrado en el año 2011⁸⁷, ya se concluyó lo que se reafirmó 4 años después, en 2015:

1. Todo esquema de neoadyuvancia debería incluir antraciclina y taxanos.
2. Los regímenes utilizados en adyuvancia también pueden ser usados en neoadyuvancia.
3. Tumores HER-2 positivos deberían incluir tratamiento diana anti-HER-2.

Entre las novedades del último consenso de 2015 sobre tratamiento neoadyuvante, cabe destacar las descritas a continuación:

➤ **Tratamiento sistémico neoadyuvante para el subtipo “Luminal”:**

- No se aconseja la QTN en el subtipo Luminal A, aunque puede ser contemplada si la cirugía conservadora no es posible.
- La mayoría del panel tampoco aconseja la QTN en el subtipo Luminal B, aunque una minoría la recomendaría.

➤ **Tratamiento sistémico neoadyuvante en el subtipo “HER-2-positivo”:**

- La mayoría del panel opina que un bloqueo dual anti HER-2 con trastuzumab más pertuzumab junto con un taxano, es un “régimen aceptable” para estas pacientes.

➤ **Tratamiento sistémico neoadyuvante en el subtipo triple negativo “TN”:**

- La mayoría del panel aconseja una quimioterapia que incluya antraciclina y taxanos, y no contempla el uso de altas dosis de agentes alquilantes o derivados del platino.

➤ **Tratamiento neoadyuvante endocrino:**

- Se considera una opción razonable el tratamiento endocrino neoadyuvante, sin quimioterapia, en las mujeres postmenopáusicas con una enfermedad hormonodependiente, sobre todo en el subtipo Luminal A.

➤ **Bifosfonatos:**

- El panel se muestra dividido acerca del uso de bifosfonatos (ácido zoledrónico, clodronato) para mejorar la supervivencia de la enfermedad.

- Una minoría recomienda su uso en mujeres premenopáusicas tratadas con LHRH y tamoxifeno.
- El panel no los aconseja en mujeres premenopáusicas no tratadas con LHRH ni avala al denosumab como sustituto de los bifosfonatos.

1.3.2. LA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC) EN NEOADYUVANCIA

Además de la reducción del tamaño tumoral, la afectación ganglionar es el otro componente relacionado con la infraestadificación que puede lograrse con la QTN. En este sentido, se han logrado tasas en la negativización de ganglios axilares afectados hasta un 23%¹⁹⁶, que incluso aumentan cuando se asocian tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas.

El conocimiento del estado ganglionar mediante exploración ecográfica y PAAF o BAG ecoguiada tiene la limitación de una tasa de falsos negativos de hasta el 15-20% debido a su limitada sensibilidad a la hora de detectar focos metastásicos menores de 1 cm. Además, la aplicación de QTN ha demostrado un efecto morfológico directo sobre el sistema linfático, evidenciándose un número de ganglios aislados significativamente menor tras la linfadenectomía post-QTN ¹⁹⁷.

La utilización de la BSGC en la estadificación del CM se ha convertido en una herramienta diagnóstica estándar de mayor sensibilidad a la hora de detectar enfermedad ganglionar, que ha ampliado sus indicaciones a situaciones en las que, inicialmente, no estaba considerada. Una de ellas es, precisamente, el uso de TSP o QTN.

Actualmente, realizar la BSGC en neoadyuvancia es un tema de gran controversia que genera preguntas como, por ejemplo, si esta técnica es igual de efectiva en neoadyuvancia que en adyuvancia, o cuál es el mejor momento para realizarla, antes o después de la QTN.

En cuanto a la primera pregunta, parece ser menos eficaz en neoadyuvancia, ya que existe un mayor número de falsos negativos y una menor tasa de detección ¹⁹⁸.

En relación con el momento idóneo de su realización, se valoran las ventajas y los inconvenientes de cada situación. Así, las ventajas de realizar la BSGC previamente al tratamiento con QTN son el conocimiento del estado ganglionar (ya que no se ha modificado por este tratamiento), poder seleccionar a un subgrupo de mejor pronóstico en las pacientes en que el resultado de la BSGC sea negativo y conocer la estadificación “real” que podría ser necesaria a la hora, por ejemplo, de decidir la administración

posterior de radioterapia adyuvante axilar. El inconveniente más importante a destacar es la realización de 2 intervenciones quirúrgicas.

Por el contrario, la ventaja de realizar la BSGC post-QTN es llevar a cabo una única intervención. En cuanto a los inconvenientes, cabe destacar la fibrosis secundaria a la QTN y la alteración del drenaje vasculo-linfático a cargo de émbolos metastásicos¹⁹⁹, a la que se le atribuye la ya mencionada menor tasa de detección y mayor tasa de falsos negativos¹⁹⁸. Además, la respuesta de los ganglios a la QTN puede no ser uniforme, sin que en estos casos el ganglio centinela sea reflejo del estado axilar²⁰⁰.

Por todo esto, en la actualidad se están realizando estudios para poder validar la técnica en este escenario.

Es importante constatar que la BSGC estaría contraindicada tras QTN por carcinoma inflamatorio. En el carcinoma localmente avanzado, aunque existen controversias en cuanto a la secuencia del uso de la BSGC respecto a la administración de QTN, numerosos estudios apoyan la posibilidad de integrarla en el proceso diagnóstico, pudiendo hacerse tanto antes como después²⁰¹. En este sentido cabe hacer algunas consideraciones:

- Con axila ecográficamente negativa, la BSGC antes de la QTN, no implica diferencias respecto a su técnica y resultado en el carcinoma que se trata inicialmente con cirugía (a excepción del tamaño tumoral mayor de 5 cm, que podría considerarse por algunos autores como contraindicación).
- En la BSGC post-QTN, hay que diferenciar el uso de la QTN con finalidad “terapéutica”, en un carcinoma localmente avanzado, de su uso para lograr una cirugía conservadora en un tumor en estadios clínicos iniciales. La respuesta de la enfermedad linfática a la QTN se ha relacionado, con una mayor probabilidad de fallar en la localización del GC y con una mayor tasa de falsos negativos^{202,203}, debido a la distorsión de la anatomía linfática por la fibrosis secundaria al tratamiento.
- Posibilidad de no respuesta o incluso progresión, en cuyo caso debe considerarse una nueva estadificación ganglionar post-QTN.
- Recientemente, algunos autores proponen colocar un marcador visible por imagen en el interior del/los ganglio/s afectos pre-QTN y combinar su exéresis selectiva con la BSGC, logrando aumentar la efectividad de esta técnica y disminuir el número de linfadenectomías axilares de forma más segura²⁰³. En este contexto:
 - Se ha mostrado que el ganglio centinela no siempre coincide con el ganglio biopsiado por ecografía, tan sólo en un 64%-78% de los ganglios

biopsiados por BAG corresponden con el ganglio centinela extirpado ^{204,205}.

- Recientemente el Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos (ACOSOG) ha publicado un subanálisis de un grupo de pacientes del ensayo Z1071 en que se demuestra mejorar la tasa de falsos negativos, en pacientes cN+ candidatos a quimioterapia neoadyuvante, mediante la colocación de un clip de marcaje del ganglio positivo previo al inicio de la neoadyuvancia y, su posterior resección en el momento de la biopsia de ganglio centinela postneoadyuvancia. Se denomina a este procedimiento, disección axilar dirigida ("**targeted axillary dissection**" **TAD**). En comparación con la tasa de falsos negativos del 12,8% en el grupo con biopsia de ganglio centinela postneoadyuvancia aislado, en el grupo en que se sumó la realización del TAD se logró una tasa de falsos negativos del 7,4% ²⁰⁶.

Tras estas consideraciones, la problemática actual acerca de la BSGC y neoadyuvancia se resume en seis puntos fundamentales descritos a continuación:

- i. En axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse la BSGC tanto previa al tratamiento sistémico primario como posterior.
- ii. En cN1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica tras la neoadyuvancia (cyN0) puede realizarse la BSGC después del TSP y evitar la linfadenectomía cuando el GC sea negativo, aunque los resultados son controvertidos y se ha descrito una alta tasa de falsos negativos (5,6-35,5%).
- iii. Su diagnóstico debe ser intraoperatorio.
- iv. Es aceptable la biopsia de hasta 3 ganglios (recomendable limitar a 2).
- v. Se recomienda estudiar el ganglio en su totalidad. La única técnica que permite el estudio en su totalidad es la técnica molecular One Step Nucleic acid Amplification (OSNA), por lo que se podría considerar como el procedimiento de elección.
- vi. Es aceptable el estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación, impronta o raspado de las superficies del ganglio y confirmación por protocolo de niveles posterior a su extracción.

	Antes de QTN	Después de QTN
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Informa del estatus ganglionar inicial. • No puede haber alteraciones por respuesta (fibrosis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Evita linfadenectomía axilar si la respuesta patológica es completa. • Un único acto quirúrgico. • Valoración de la respuesta ganglionar.
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere un proceso quirúrgico suplementario: Retrasos y costos. • No evita la linfadenectomía en casos de GC+ y pRC post-QT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor número de falsos negativos.

Tabla 1.25: Ventajas e inconvenientes de la BSGC antes o después de la QTN. (I.Roca Bielsa, S. Vidal-Sicart).

1.3.3. LUGAR DE LA HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE

Aunque en este momento aún no está definido el papel de la hormonoterapia primaria, si parece presentar evidentes ventajas en un determinado grupo de pacientes (postmenopáusicas, edad avanzada con tumores que expresan RE), sobre todo en lo que respecta a la menor toxicidad y menos efectos adversos de este tipo de tratamiento comparado con la quimioterapia. En general, se suele observar una respuesta de entre el 35 y el 50%, aunque menos de un 5% de los casos alcanza la remisión patológica completa. La duración óptima del tratamiento sería de entre 4 y 6 meses y los resultados son más satisfactorios utilizando inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) en comparación con tamoxifeno, aunque queda por definir el papel de estos agentes en estudios como el ACOSOG Z1031 ²⁰⁷.

1.3.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO TRAS NEOADYUVANCIA

A este respecto deben realizarse una serie de consideraciones:

- i. Desde el punto de vista del tratamiento quirúrgico posterior, la mayor ventaja de la QTN es la posibilidad de **lograr una cirugía conservadora** en casos en los que inicialmente no era posible, y la condición que lo permite sería lograr una relación de volúmenes, entre tumor y mama, que posibilitara obtener unos márgenes oncológicamente correctos junto a un resultado estético óptimo. Aunque el rango publicado es muy amplio en función de las series, las tasas de cirugía conservadora tras QTN por carcinoma localmente avanzado se sitúan en torno al 25%, con tasa de recurrencia local que varían entre el 5 y el 16% a 5 años y entre el 3 y el 24% a los 10 años ¹⁹⁶.



Figura 1.19: Imagen de cirugía conservadora de mama. Acto quirúrgico

Aunque no existen criterios establecidos para excluir los casos susceptibles de cirugía conservadora, se han comunicado una serie de factores relacionados con la recurrencia precoz en estos casos, como son: una afectación ganglionar inicial, la evidencia de invasión linfovascular, la enfermedad multifocal o extensa residual y, por supuesto la afectación de márgenes tras la cirugía ²⁰⁸.

En este sentido deben señalarse como contraindicaciones para una cirugía conservadora tras QTN:

- Tumoración residual >5 cm de diámetro.
- Afectación directa de la piel o edema cutáneo.
- Afectación parietal torácica.
- Microcalcificaciones extensas.
- Carcinoma inflamatorio.
- Enfermedad multicéntrica.
- Contraindicación o imposibilidad de administración de radioterapia adyuvante

²⁰⁸.

- ii. Un segundo aspecto a tener en cuenta es la cantidad de tejido mamario que debe extirparse durante la tumorectomía en las pacientes que responden a QTN para conseguir **márgenes adecuados**. Debe recordarse que éstos son la variable que más se relaciona con la tasa de recidiva local tras la cirugía conservadora y es el factor cualitativo más importante dependiente del cirujano.

En esta circunstancia, la cuestión es si la extirpación del tejido debería tener en cuenta el tamaño inicial del tumor o si debería limitarse a un borde adecuado alrededor del tumor residual tras la respuesta a la quimioterapia. La respuesta a esta cuestión depende generalmente de la configuración inicial del

tumor (si el tumor inicial está bien delimitado o es irregular con protuberancias); de la presencia o ausencia de microcalcificaciones sospechosas, que indicarían un componente intraductal extenso; del cociente tamaño tumoral/tamaño mamario, y del resultado cosmético si fuera necesario realizar una escisión amplia. Es sensato programar la tumorectomía de acuerdo con el tamaño tumoral residual tras la QTN, valorando adecuadamente el estado de los márgenes quirúrgicos, y el cirujano debe estar preparado para una resección adicional si se detecta que los bordes están afectados en la evaluación anatomopatológica.

Para ello, es preciso planificar la cirugía según información aportada por determinadas pruebas complementarias. Tanto la valoración clínica como la mamografía y la ecografía presentan demasiadas limitaciones para ser útiles a este respecto. La RM ha demostrado ser la prueba idónea, siendo considerada en las Guías Europeas como el método de elección para evaluar la respuesta a la QTN ²⁰⁹, aunque no existen aún criterios definidos para distinguir los casos respondedores de los no respondedores, qué parámetros de la RM son más útiles para ello (precisamente objeto del presente estudio), ni unanimidad de en qué ciclo de la QTN realizar la exploración para valorarla. De esta forma, sería imperativo disponer de una RM basal pre-tratamiento y otra tras el mismo, e incluso, algunos autores, recomiendan un estudio intermedio ²¹⁰.

Desde un punto de vista práctico es interesante conocer la morfología del tipo de respuesta: así las reducciones tumorales concéntricas suelen ser mejores a la hora de lograr márgenes libres que las formas fragmentadas, en las que no suele existir variación real en la extensión inicial del tumor dentro de la mama. Todo esto se tratará más adelante.

- iii. Otro aspecto a tener en cuenta es la capacidad de identificar el tumor de forma exacta por si se produce una cRC tras el tratamiento neoadyuvante. En la mayoría de los casos, se conservan anomalías mamográficas residuales, que permiten la localización con alambre y resección del tumor. Sin embargo, a veces no existen tales anomalías y por tanto, es cauto proceder siempre a un **marcaje previo al tratamiento** con Titanio, mediante técnicas de imagen, en el momento de la biopsia inicial o en el momento en que existan indicios clínicos de respuesta. Esto es fundamental en los casos de pRC, ya que permite que el patólogo se centre en esa zona concreta en búsqueda del tumor residual. Otra opción, si no es posible lo anterior, es el tatuaje de la piel de la mama en cuatro cuadrantes alrededor del eje del tumor antes del comienzo del tratamiento quimioterápico. Algunos autores proponen el uso de semillas radiactivas, que permitirían una localización radioguiada posterior de lesiones no palpables siguiendo una metodología similar al ROLL ²¹¹.



Figura 1.20: Técnica de marcaje prequirúrgico en cirugía conservadora de mama: ROLL

- iv. En relación con la planificación quirúrgica es importante señalar que la indicación del **uso adyuvante de radioterapia** en el tratamiento del carcinoma localmente avanzado es, posiblemente, el factor limitante más importante a la hora de considerar la **reconstrucción de la mama tras mastectomía**. En los casos en que no está indicada la radioterapia no existen, teóricamente, otras limitaciones fuera de las propias de cada técnica de reconstrucción.
- v. Por último, considerar la eficacia de la **cirugía del GC** para la estadificación de las pacientes con CM en estadios I-II y la cuestión acerca de si es factible su realización tras QTN. Este punto ya se ha tratado en el apartado previo (**BSGC y Neoadyuvancia: 1.3.2**).



Figura 1.21: Técnica de localización de ganglio centinela con gammasonda.

1.3.5. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA LOCAL TRAS LA QTN Y CIRUGÍA

Las indicaciones del tratamiento con radioterapia local en pacientes que reciben QTN seguida de cirugía se encuentran en evaluación, en espera de los datos sobre las recaídas locales. Las indicaciones del tratamiento con radioterapia son generalmente similares a las pacientes que son tratadas con cirugía seguida de QTA.

La radioterapia tras la tumorectomía se recomienda independientemente del tamaño del tumor primario o de la respuesta tumoral. No existen datos definitivos sobre la incidencia de recurrencia de tumores de forma ipsilateral en las pacientes que obtienen una pRC tras la QTN. Igualmente, existen pocos datos sobre la incidencia de recurrencia sobre la pared torácica después de mastectomía en pacientes que reciben QTN y que experimentan pRC u otros tipos de respuesta ²¹². En general, la mayoría de los clínicos deciden añadir irradiación de la pared torácica basándose en el tamaño del tumor antes de la QTN.

También existe controversia respecto a la administración de la radioterapia en función de los ganglios linfáticos afectados. Existe un acuerdo general de que las pacientes con 4 o más ganglios positivos después de la QTN tienen un riesgo alto de recurrencia y podrían beneficiarse de la administración de radioterapia locorregional. De forma similar, existe acuerdo sobre las pacientes con ganglios negativos tras la QTN, ya que tienen un riesgo bajo y puede evitarse el tratamiento con radioterapia locorregional. Las pacientes con 1-3 ganglios después de la QTN continúan siendo objeto de debate, ya que se conjetura que pueden haber tenido inicialmente 4 o más ganglios positivos.

Hay estudios que demuestran que estas pacientes tienen un índice de recaídas locorregionales a los 5 años de un 17%, por lo que estaría justificado el tratamiento locorregional con radioterapia ²¹³.

1.4. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Se requieren métodos que evalúen de forma precisa la respuesta al tratamiento neoadyuvante, con la finalidad de individualizar al máximo los tratamientos y predecir la respuesta a los mismos. Además, dada la rápida evolución en el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer, los métodos que las evalúan deben estar en constante actualización, valoración y desarrollo.

Dependiendo de la patología y su tratamiento, puede ser interesante medir la respuesta en un momento o con un método determinado, respectivamente.

Cuando el tratamiento neoadyuvante es el indicado, los momentos más adecuados a la hora de valorar la respuesta son: antes del inicio de la QTN, tras el primer o segundo ciclo de tratamiento y al final del mismo.

En cuanto al método de evaluación, se utilizan de forma general: la evaluación clínica, las técnicas de imagen y la anatomía patológica, que sigue siendo el patrón de oro.

1.4.1. MOMENTO DE LA EVALUACIÓN

La **valoración de la respuesta al inicio** del tratamiento con QTN, tiene varios objetivos:

- Identificación de las pacientes que no responden al tratamiento de forma temprana, con el fin de que éstas pudieran evitar ciclos prolongados o beneficiarse de quimioterapias alternativas.
- Evitar efectos secundarios (náuseas, alopecia, toxicidad hematológica, neurotoxicidad o cardiotoxicidad), en pacientes en las que el tratamiento no es efectivo.
- Reducir el número de pacientes que desarrolla metástasis ante una quimioterapia inefectiva, el tiempo de retraso a la cirugía y el gasto innecesario.

En cuanto a la **valoración de la respuesta al final** del tratamiento neoadyuvante, un estudio de imagen prequirúrgico ideal tendría que aportar información sobre:

- Respuesta de las pacientes a la QTN.
- Localización y extensión tumoral que pueda influenciar en el tipo de cirugía o la necesidad de tratamientos médicos adicionales.
- Información pronóstica para valoración de futuros tratamientos y seguimiento.

1.4.2. MÉTODOS DE EVALUACIÓN AL TRATAMIENTO

1.4.2.1. MEDICIÓN DE LA RESPUESTA: EVALUACIÓN ANATÓMICA

Dada la dificultad en establecer un seguimiento suficiente y representativo en el pronóstico de determinados tumores subsidiarios de tratamientos neoadyuvantes, especialmente en el cáncer de mama, existe un creciente interés en obtener medidas subrogadas de supervivencia como la tasa de respuesta, el tiempo hasta la progresión o el intervalo libre de enfermedad.

La principal forma de evaluar la respuesta al tratamiento, desde el punto de vista anatómico, es midiendo el tamaño tumoral. En muchos tumores sólidos, existe evidencia de que los fármacos que consiguen reducir el tamaño tumoral en fase II, tienen más posibilidades de demostrar posteriormente en estudios en fase III, una mejoría en la supervivencia global. Sin embargo, la medición de la reducción del tamaño tumoral y del tiempo libre de progresión, son solamente válidos como objetivo si se basan en unos criterios estándar y aceptados de forma general.

i. Criterios de Moertel, criterios de la OMS y criterios RECIST

En los años 60 y 70, con el desarrollo de una variedad prometedora de terapias anticancerígenas, fundamentalmente citotóxicos, existía una clara necesidad para la estandarización de los criterios de respuesta. Una de las primeras propuestas para la estandarización de dichos criterios fue realizada por **Moertel** ²¹⁴ en 1976, que estudió la valoración de la respuesta mediante la exploración física. Posteriormente, se ha demostrado, que la medición del tamaño tumoral mediante la misma, presenta una baja precisión diagnóstica y reproducibilidad respectivamente, así como dificultad para distinguir entre tumor residual y tejido residual cicatricial, además de no presentar relación con el pronóstico de las pacientes.

En 1979, la **OMS**, intentó estandarizar la determinación de la respuesta al tratamiento creando un manual de criterios de respuesta para tumores sólidos ²¹⁵. Estos criterios introdujeron el concepto de la determinación global de la carga tumoral, sumando los productos de las medidas bidimensionales de las lesiones y la evaluación del cambio durante el tratamiento con respecto al estudio inicial.

Debido a que la Tomografía Axial Computarizada (TAC) no se generalizó hasta los 80, la mayoría de las medidas tumorales realizadas previamente, se obtenían mediante la palpación o mediante radiografías de tórax. Durante el tiempo de desarrollo de los criterios de la OMS y los Criterios de Evaluación de la Respuesta para Tumores Sólidos (RECIST), la imagen seccional con TAC y RM se incorporaron a la práctica en Oncología.

Los criterios **RECIST** se publicaron en el 2000 y fueron el resultado del reconocimiento de algunas limitaciones de los criterios de la OMS ²¹⁶. La justificación de su desarrollo se basa en que, en las décadas posteriores a los criterios de la OMS, grupos de cooperación y compañías farmacéuticas “modificaron” dichos criterios para acomodarlos a las nuevas tecnologías y concretar aspectos que no estaban definidos en el documento original. Esto llevó a confusión en la interpretación de los diferentes ensayos, y se observó que, la aplicación de diferentes criterios de respuesta, conducían a conclusiones muy distintas sobre la eficacia del mismo régimen de tratamiento. Así pues, en respuesta a estos problemas, a mediados de los 90 se formó un grupo de trabajo internacional que tenía como objetivo estandarizar y simplificar los criterios de respuesta. Estos nuevos criterios se conocen como RECIST, e incluyen algunos puntos claves como: definiciones de tamaño mínimo de lesiones medibles, instrucciones del número de lesiones a seguir y la recomendación del uso de medidas unidimensionales en lugar de bidimensionales para la evaluación global de la carga tumoral.

Estos criterios han sido ampliamente adoptados por instituciones académicas, grupos de cooperación y en ensayos de la industria, donde los objetivos primarios son la respuesta y la progresión. Además, las autoridades reguladoras aceptaron los criterios RECIST como una guía adecuada para estas determinaciones. En el año 2008, se publicó una versión revisada de los criterios RECIST del 2000 (versión 1.1) ²¹⁷.

Según estos criterios RECIST se diferencia la evaluación de la respuesta tumoral en 4 categorías:

- **Respuesta completa:** Desaparición de todas las lesiones, aceptando <10 mm para las adenopatías.
- **Respuesta parcial:** Disminución de >30%.
- **Enfermedad estable:** Ni respuesta ni progresión.
- **Progresión de la enfermedad:** Aumento de >20% del tamaño inicial o aparición de nuevas lesiones.

ii. Limitaciones de los criterios de respuesta anatómicos

A pesar de que los criterios RECIST se han usado de forma bastante generalizada en los últimos años, algunas cuestiones siguen sin estar resueltas (ni siquiera con RECIST 1.1.). La reducción de datos continuos como el tamaño y la respuesta tumoral en 4 categorías de respuesta (anteriormente descritas), pueden conllevar a **pérdidas de información** potencialmente valiosa ²¹⁸⁻²²⁰.

Otro problema de los RECIST es la **variabilidad interobservador**. La mayoría de los errores en la clasificación ocurren cuando diferentes lectores valoran el estudio

basal y de control ²²¹. Avances en el estudio de pruebas de imagen como la RM, podrían aportar más información en estas situaciones.

1.4.3. VALORACIÓN CLÍNICA DE LA RESPUESTA

Para medir la respuesta desde un punto de vista clínico, se utiliza la información obtenida de la exploración acerca de la reducción del tamaño tumoral, con o sin los datos procedentes de las diferentes pruebas de imagen. La respuesta clínica se ha de comparar con la respuesta patológica, que actualmente, sigue siendo el patrón de oro.

En las pacientes con CM que reciben tratamiento neoadyuvante, se identifica respuesta clínica hasta en un 70-90% de los casos, dependiendo del tratamiento y de los ciclos recibidos. Sin embargo, únicamente un 20% de las pacientes que demuestran respuesta clínica al tratamiento con QTN van a presentar pRC.

1.4.4. VALORACIÓN RADIOLÓGICA DE LA RESPUESTA

La respuesta a la QTN en el CM, se ha valorado siempre mediante la exploración clínica, la mamografía y la ecografía, aunque estas técnicas resultan insatisfactorias al correlacionarlas con la respuesta anatomopatológica.

La RM dinámica con contraste es superior a las pruebas anteriores, por lo que se ha convertido en la técnica de elección para valorar la respuesta radiológica tumoral. Los criterios de evaluación de la respuesta se basan (como se ha explicado en el capítulo anterior) en la medida del tamaño tumoral (considerando válida la de mayor diámetro), pero este dato es poco objetivo en aquellos tumores con morfología irregular o ante enfermedad multifocal, por lo que algunos estudios sugieren que sería de mayor utilidad la valoración del volumen tumoral ^{222, 223}.

A continuación se describen muy brevemente las pruebas de imagen tradicionales, para dar paso a la técnica “gold estándar” actualmente, en la valoración radiológica de la respuesta: la RM.

1.4.4.1. TÉCNICAS DE IMAGEN CONVENCIONALES

El diagnóstico por la imagen en patología mamaria ha seguido experimentando numerosos e importantes avances en los últimos años, conservando su carácter imprescindible en el manejo clínico de las enfermedades de la mama, tanto en la práctica profesional aislada como en las unidades multidisciplinares.

Las distintas aportaciones de las pruebas de imagen se pueden abordar en tres escenarios diferentes: cribado, diagnóstico loco-regional y seguimiento y diagnóstico de extensión del CM. En lo que a este trabajo se refiere, se centrará la atención en el segundo: en la importancia de las mismas para la evaluación de la respuesta a la QTN.

i. MAMOGRAFÍA y ECOGRAFÍA

La mamografía (MMG) y la ecografía son los métodos más extendidos para el estudio de la patología mamaria y también muy fiables, (con una sensibilidad de un 97% y entre 80% y 90% respectivamente para ambas) ²²⁴. En ambas técnicas de imagen han ido desarrollándose mejoras, como es (en el caso de la MMG), la tomosíntesis, que ha demostrado un aumento en la detección de cánceres infiltrantes de un 27%, lo que supone un claro beneficio diagnóstico y de cribado ²²⁵ (tabla 1.26).

- **Senographe. Foco 0,6-0,3 (1960). Gros. Strasburgo. Molibdeno**
- **Focos de 0,1-0,3 Molibdeno (1980). Magnificación.**
- **Molibdeno-Rodio (1990).**
- **Digitalización indirecta.**
- **Impresión láser.**
- **SENÓGRAFOS DIGITALES (2000)**
- **TOMOSÍNTESIS (Imagen 3D) (2012)**

Tabla 1.26: Hitos en el desarrollo industrial del diagnóstico radiológico del CM

En relación con la evaluación de la respuesta a QTN, existen equipos de MMG capaces de realizar estudios de imagen de la mama tras la administración de contraste yodado. Esta técnica permite la detección de tumores basándose en la neoangiogénesis tumoral (al igual que la RM dinámica con contraste) pudiendo obtenerse imágenes funcionales de las lesiones mamarias.

No obstante, estos métodos de imagen presentan limitaciones en cuanto a la evaluación de la respuesta a QTN se refiere, ya que tienden a sobrestimar el tamaño tumoral tras QTN, debido a la fibrosis y necrosis inducida por el tratamiento ²²⁶, no pudiendo excluir con seguridad la presencia de tumor residual. Una limitación de la MMG es que no aporta imágenes sectoriales sino proyectadas y la superposición de parénquima mamario o de implantes (en el caso de existir) puede afectar la precisión diagnóstica en el contexto del control a la terapia.

En ambas técnicas, el radiólogo especializado en imagen mamaria debe conocer de forma precisa los signos que aumentan el grado de sospecha de cada hallazgo visualizado en las imágenes, a fin de encuadrar cada caso en su nivel adecuado según el sistema BIRADS ²²⁷ aplicado en todas las técnicas de imagen radiológica, incluida la RM, como se explica en el capítulo de Material y Métodos (tabla 3.1).

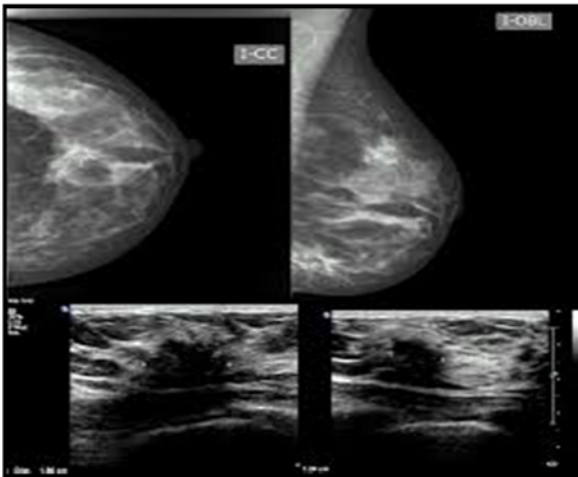


Figura 1.22: Imágenes comparativas en MMG y ecografía de un CM izquierdo.

1.4.4.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RM) COMO MÉTODO PRINCIPAL DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A QTN

i. RECUERDO HISTÓRICO

Es una técnica de imagen que se encuentra en un momento de gran desarrollo y con nuevas perspectivas en el diagnóstico específico de ciertas lesiones, así como también en la evolución y seguimiento de otras. Desde la aparición de la RM como técnica exploratoria en múltiples campos, siempre ha sido una aspiración la utilización de la misma para el estudio de la mama. Se desarrolló a principios de los años 70 con *Lauterbur* quien obtuvo las primeras aplicaciones de RM. Más tarde, *Mansfiel* en 1979 publicó las primeras imágenes de tumores mamarios con resonancia, obteniendo secuencias en T1 y T2 pero sin poder diferenciar entre benignos y malignos.

Siguieron a estos estudios los trabajos de *Ross*, *El-Yousef*, *Heywang*, *Kaiser* y *Zeitler*, sin mucho éxito, por lo que en aquellos años la RM no consiguió ser suficientemente aceptada como método diagnóstico en patología mamaria. Con los avances de *Frahm Hasse* en 1986 ([figura 1.23](#)), se introdujeron secuencias rápidas con ecogradiante, logrando estudios dinámicos con contraste paramagnético (Gadolinio) y de esta manera conseguir diferenciar lesiones malignas de lesiones benignas de forma muy eficaz.



Figura 1.23: Frahn Hasse. Fotografía tomada en 1981.

Con *Heywang y Kaiser*, se obtuvieron posteriormente imágenes en dos y tres dimensiones. En la misma década las máquinas y soportes informáticos sufrieron una evolución constante por medio de la utilización de equipos de alto campo (1,5 Teslas), consiguiéndose ya en los años 2000 una gran resolución de las imágenes, pudiendo detectar prácticamente el 100% de los tumores de mama. Fueron para ello importantes los estudios de *Kuhl* en 1999 sobre el comportamiento dinámico de los tumores y de la mama en general, tras la inyección de contraste paramagnético, relacionando la cantidad de captación de un determinado punto respecto al tiempo transcurrido después de la introducción del mismo. Estos trabajos proporcionaron la posibilidad de obtención de diferentes curvas que dieron mayor sensibilidad en cuanto a la detección de las lesiones y correlacionadas con la morfología de las mismas, una mayor especificidad.

En la actualidad, con equipos de alto campo de 1,5 Teslas y el soporte informático adecuado, la RM se ha convertido en una técnica complementaria prácticamente indispensable en determinadas situaciones del estudio mamario, debido a su alta sensibilidad (95-100%) para carcinomas infiltrantes, especialmente ductales; y es hoy en día la técnica de elección para valorar la respuesta radiológica tumoral a la QTN. Al igual que en otras técnicas de imagen, la especificidad es menor (80%) y en cualquier caso variable, en función de la técnica empleada y de la experiencia de los profesionales que la utilizan.

ii. CARACTERÍSTICAS Y VALORACIÓN DE LAS IMÁGENES

El principio de la técnica puede resumirse en que las señales de radiofrecuencia, emitidas por los núcleos atómicos convergentes en un campo magnético intenso y

constante, revelan de forma incruenta información sobre la actividad de los átomos y moléculas que componen los tejidos de los organismos vivos.

Las condiciones mínimas para la realización del estudio con RM de la mama deben ser:

- Equipos de alto campo (1,5 Teslas) (figura 1.25)
- Bobinas de superficie, que permitan el estudio simultáneo de ambas mamas proporcionándonos una resolución espacial adecuada.
- Secuencias adecuadas (T1, T2 y supresión grasa) (figura 1.24).



Figura 1.24: Imágenes de RM en sus diferentes secuencias (T1-2 supresión grasa).

La secuencia T1, nos permite caracterizar aquellos tejidos que contengan grasa o sangre en el estado subagudo. Las secuencias en T2, caracterizan lesiones fundamentalmente quísticas, y las de supresión grasa sirven para evaluar la zona de captación de realce con contraste, que destacará sobre el negro de la grasa.

La grasa mantiene un comportamiento hiperintenso y se debe recordar que en la mama el tejido predominante es el adiposo, que en secuencias T1 se comporta hiperintenso y también es hiperintensa al introducir el contraste paramagnético, ocurriendo a veces que, al ser un tumor captante, también hiperintenso, es difícil visualizar con nitidez los bordes del mismo. Para ello, hay que realizar una sustracción de imágenes post-contraste, restándole la de contraste, y estableciendo de esta manera una imagen en la que sólo vemos las zonas captantes, como son los vasos y la lesión patológica a estudiar.



Figura 1.25: Equipo actual de RM utilizado en patología mamaria

iii. MODELOS DE RMN

Existen tres modelos o formas de RM, en constante desarrollo y evolución. La forma básica es la RM con contraste o dinámica, pero el futuro de los estudios con RM se basan fundamentalmente en los estudios de difusión y espectroscopia, así como también en antenas multicanales, con utilización de técnica paralela para aumentar la resolución espacial, la temporal y la especificidad, y la utilización de nuevos contrastes capaces de evaluar adenopatías axilares.

- **RM CON CONTRASTE**
- **RM DE DIFUSIÓN**
- **ESPECTROSCOPIA**

La RM CON CONTRASTE, como procedimiento de detección o diagnóstico de lesiones malignas, está basada en la neoangiogénesis tumoral. Por ello, con ese objetivo, debe ser utilizada con un protocolo dinámico, es decir, tras la administración de un contraste paramagnético. La captación de contraste por lesiones malignas tiene una causa fundamental, se produce por aumento de la vascularización a nivel del tumor con un incremento en el número de vasos sanguíneos al aparecer shunts arteriovenosos y consecuentemente se produce un aumento de la permeabilidad capilar.

Todo ello se traduce en que la llegada del contraste será mayor en los tejidos tumorales malignos que en los tejidos benignos, pudiéndose visualizar un realce significativo y rápido tras la administración de Gadolinio. Es importante recordar que esto no ocurre en todos los casos pues, por ejemplo, un 10% de los carcinomas in situ no captan contraste.

Entender esto es importante en el momento de evaluar la respuesta del CM al tratamiento neoadyuvante, ya que estos tratamientos antiangiogénicos producen un bloqueo de todo el circuito favorecedor del crecimiento tumoral, traduciéndose en RM

en cambios en el tamaño y volumen tumorales como respuesta al tratamiento (figuras 1.26 y 1.27).

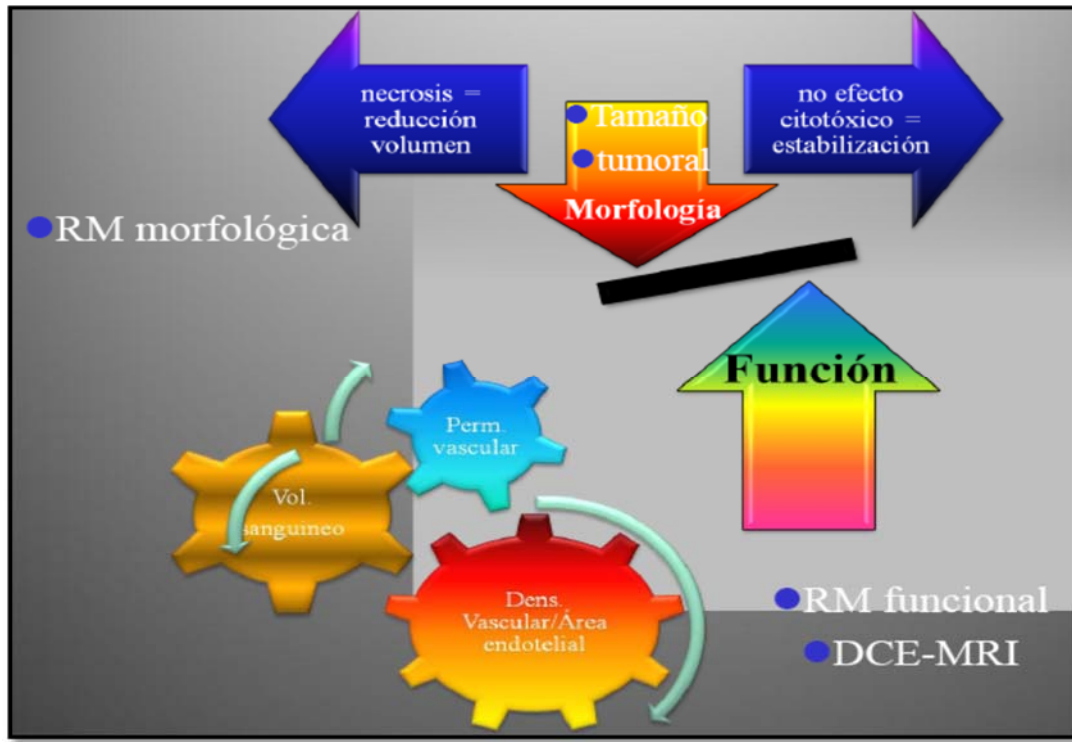


Figura 1.26: Mecanismos de respuesta de tumor frente a los fármacos antiangiogénicos o tratamiento neoadyuvante. (Sentis M. Master Mastología V Edición. Fundación Tejerina 2013-2015)



Figura 1.27: Mecanismo de acción de los fármacos antiangiogénicos en el tratamiento del CM. (Sentis M. Master Mastología V Edición. Fundación Tejerina 2013-2015)

La RM permite estudios tridimensionales y reconstrucciones multiplanares (axiales, coronales, sagitales y oblicuos). El radiólogo debe evaluar diferentes aspectos de tipo **morfológico**, tales como el número y la morfología de las zonas de captación de contraste, su tamaño y el modo de esa captación (centrífuga o centripeta), así como otros factores de tipo más **dinámico** o temporal como la intensidad y velocidad de captación, su precocidad y su tendencia creciente o decreciente en el tiempo. Es de gran importancia que estos datos de RM sean contrastados con los hallazgos de la MMG y la ecografía, a fin de llegar a conclusiones integrales sobre las lesiones existentes y también se considera imprescindible disponer de sistemas de biopsia guiados por RM, para diagnosticar, mediante biopsia percutánea dirigida, las lesiones visibles únicamente por esta técnica ²²⁸.

Es importante detenerse en este punto, para explicar cómo deben ser valoradas las imágenes en RM. Así pues dicha valoración debe hacerse (como se ha dicho más arriba) desde el punto de vista morfológico y desde el punto de vista funcional.

La valoración de la morfología del realce de las lesiones y el estudio post contraste en la zona tumoral se deben llevar a cabo tanto en su fase inicial como en su fase tardía (esta última es la de más importancia en la predicción de la respuesta a la QTN, como se verá más adelante ²²⁹), tras la realización del estudio vascular con contraste paramagnético. De este modo, con la utilización de estos criterios, tanto morfológicos como funcionales, se logra un incremento notable de la especificidad del estudio con RM.

Dentro de los [CRITERIOS MORFOLÓGICOS](#) se debe definir:

- **El tamaño:** Foco (realces menores de 5mm, habitualmente benignos), o masa focal (cuando la lesión es >5 mm), debiéndose evaluar también las áreas de realce sin efecto masa.
- **La forma:** Redonda, oval, lobulada o irregular que, además, respecto de los **bordes** del margen podrá ser: lisa, irregular o espiculada. Hay que recordar que no todos los carcinomas están mal definidos, hay un 30% de ellos que pueden tener imagen morfológica bien definida y aspecto morfológico de benignidad.
- **El realce:** El realce interno en los **realces nodulares** es importante, pudiendo ser homogéneo, heterogéneo, con captación en anillo (necrosis anular y probablemente maligno), septos o con realce central. En los **realces no nodulares**, se describe su distribución (focal, lineal, segmentario, regional, múltiple, difusa), su realce interno (homogéneo, heterogéneo, puntiforme, en empedrado, dendrítico), y su simetría ²²⁷.
- **La existencia de hallazgos asociados:** Retracción del pezón o cutánea, hiperseñal precontraste, engrosamiento cutáneo, infiltración cutánea, edema,

adenopatías, invasión del músculo pectoral o pared torácica, hematomas, quistes y ausencia de señal por artefactos).

Entre los **CRITERIOS FUNCIONALES** se valoran el grado de **realce inicial**, el grado de **realce tardío** y, así, poder definir posteriormente los **tipos de captación**.

Dependiendo del tipo de captación del contraste paramagnético, se han obtenido varias curvas del comportamiento del contraste en el tumor, existiendo distintos grados de probabilidad para la malignidad de la lesión.

En la valoración de la **cinética del realce**, este puede ser homogéneo, centrífugo o centrípeto, pudiendo asociar este criterio a la valoración diagnóstica del resto de parámetros. Así, aunando todo lo anterior, se definen tres tipos de curvas en la RMN, que se van a diferenciar sobre todo en la fase de realce tardío:

- **Curva tipo 1 o ascendente:** Captación progresiva y paulatina de contraste por el tumor con aclarado o realce tardío lento del mismo.
- **Curva tipo 2 o en Meseta:** Captación rápida inicial y realce tardío mantenido.
- **Curva tipo 3 o "Washout":** Captación rápida inicial y aclarado de contraste o realce tardío también muy rápido.

En el **análisis farmacocinético del modelo bicompartimental** se estudian todos los parámetros que se miden para el análisis de las curvas en la RM, entre ellos: **K_{trans}** (coeficiente de transferencia desde el espacio vascular al tumor), **K_{ep}** (coeficiente desde el tumor al espacio vascular) (figuras 1.28 y 1.29).

	BL to C1 (n = 18)		BL to C4 (n = 19)		BL to C7 (n = 15)		C1 to C4 (n = 17)		C4 to C7 (n = 15)	
	%	P	%	P	%	P	%	P	%	P
K ^{trans}	-34.4	.003	-58.0	<.0001	-75.5	.0001	-57.5	.011	-12.4	.76
k _{ep}	-15.0	.0007	-49.4	.002	-59.1	.0001	-46.8	.045	-14.2	.89
v _e	-14.3	.002	-20.4	.020	-20.2	.095	-4.4	.58	-11.3	.56

NOTE: All percentage values represent median relative changes for the later time point compared to the earlier one indicated. P values are two tailed and were calculated using the Wilcoxon signed rank test.
Abbreviations: BL, baseline; C, cycle; K^{trans}, forward transfer constant from vascular space to the tumor; k_{ep}, reverse rate constant from tumor to the vascular space; v_e, extravascular volume fraction.

Figura 1.28: Modelos multiparamétricos: Parámetros medibles en el sistema farmacocinético, modelo bicompartimental en la RM de mama.

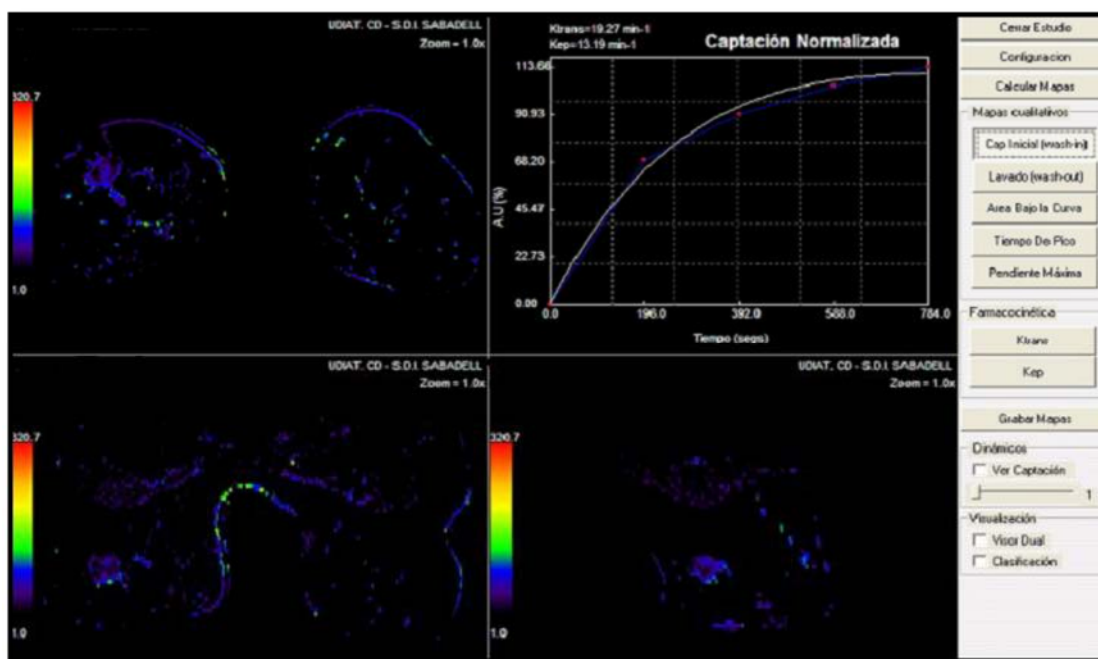


Figura 1.29: Curva cinética de captación normalizada o tipo 1 con el análisis de sus parámetros correspondientes (ktrans, kep, pico de realce máximo y Vev).

F. Baum y U. Fischer, combinando los criterios morfológicos y cinéticos establecieron un sistema de puntuación con la intención de aportar un valor diagnóstico (figuras 1.30 y 1.31). Concluyeron de su estudio que la sensibilidad y especificidad que se conseguía de esta forma en la RM era de un 92%, con una capacidad de exclusión del carcinoma ductal in situ (CDIS) de hasta un 95% y valores predictivos positivo y negativo de un 92% ²³⁰.

Points	0	1	2
Shape	Round Oval	Dendritic Irregular	–
Border	Well-defined	Ill-defined	–
KM patterns	Homogeneous	Inhomogeneous	Rim
Initial enhancement ^a	<50%	50–100%	>100%
Postinitial enhancement ^b	Continuous increase ^c	Plateau ^d	Wash out ^e

^a $\text{Signal}_{\text{initial}} = (\text{Signal}_{\text{max 1-3 min}} - S_{\text{precontrast}}) : S_{\text{precontrast}} \times 100 (\%)$; ^b $(\text{Signal}_{\text{s min}} - \text{Signal}_{\text{max 1-3 min}}) : \text{Signal}_{\text{max 1-3 min}} \times 100 (\%)$; ^c More than +10%; ^d Ranging from +10 to –10%; ^e Less than –10%

Figura 1.30: Sistema de puntuación de Baum y Fischer en función de morfología y cinética de captación de contraste de los tumores en RM ²³⁰.

Group	Points	Diagnostic value
I	0-1	Benign
II	2	Probably benign
III	3	Probably benign
IV	4-5	Suspicious abnormality
V	6-8	Highly suggestive of malignancy

Figura 1.31: Clasificación de las puntuaciones atribuidas según criterios de Fischer y Baum ²³⁰.

En la actualidad, al igual que ocurre con la MMG y la Ecografía de mama, para unificar criterios diagnósticos se incluye en la RMN mamaria, la clasificación BI-RADS ²²⁷, basada también en criterios morfológicos y funcionales, aportando un informe estándar de todos los estudios mamarios y catalogándose en varias categorías:

- BI-RADS 0: Habrá que realizar alguna imagen adicional.
- BI-RADS 1: No se objetivan realces patológicos.
- BI-RADS 2-3: Probablemente benigna (controles a los 6 meses).
- BI-RADS 4-5: Precisar biopsia de la lesión.
- BI-RADS 6: Paciente con neoplasia conocida pendiente de estadificación.

En la RM normal existirá, fundamentalmente, captación no patológica del tejido glandular, así como también se visualiza captación de la zona del pezón y de la areola. Es importante tener en cuenta, al valorar las imágenes, la posibilidad de falsos negativos en aquellos tumores que no captan contraste ni presentan realce, como son el CDIS, el carcinoma medular y el carcinoma coloide.

Además de los estudios dinámicos básicos de RM (**RM de contraste**), existen otros dos más selectivos y que son importantes actualmente en la valoración de la respuesta al tratamiento con QTN, como son las **secuencias de difusión y la espectroscopia**.

La **SECUENCIA DE DIFUSIÓN** aporta información acerca del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular, cuando son expuestas a un campo magnético. Este movimiento es relativamente libre en los tejidos sanos, estando limitado en zonas tumorales, con mayor densidad proteica y celular. Se representa en imágenes funcionales, con poco detalle morfológico, pudiendo ser cuantificado a través de la medición del coeficiente de difusión aparente (ADC). Resulta útil como técnica adicional al estudio dinámico para reducir los falsos positivos y, por lo tanto, mejorar la especificidad y el rendimiento diagnóstico ²³¹. Además, podría emplearse como alternativa al estudio dinámico, con la ventaja de no emplear contraste intravenoso.

Se puede confirmar que el **ADC** está reducido en los carcinomas invasivos, pudiendo aportar un dato más de seguridad diagnóstica. Los pocos estudios realizados en CM informan que cambios del ADC implican cambios en el tamaño tumoral y por tanto, se considera **un marcador predictivo precoz de respuesta a la QTN** según su valor basal. Un ADC bajo previo al tratamiento se correlaciona con una mejor respuesta ²³¹ (figuras 1.32 y 1.33).

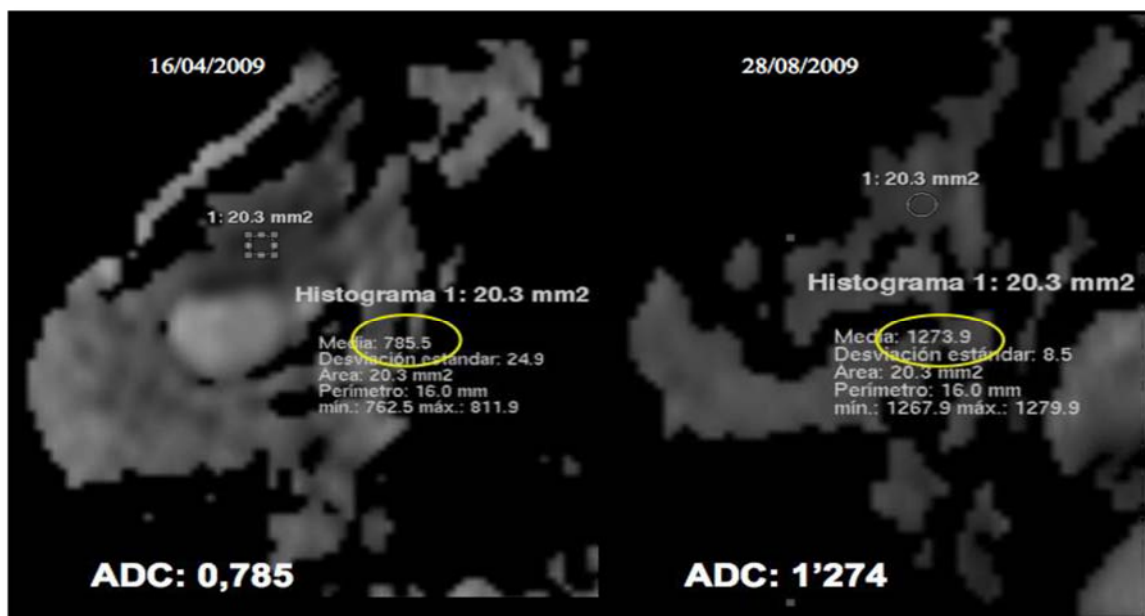


Figura 1.32: Aumento del ADC y por tanto indicativo de respuesta tumoral.

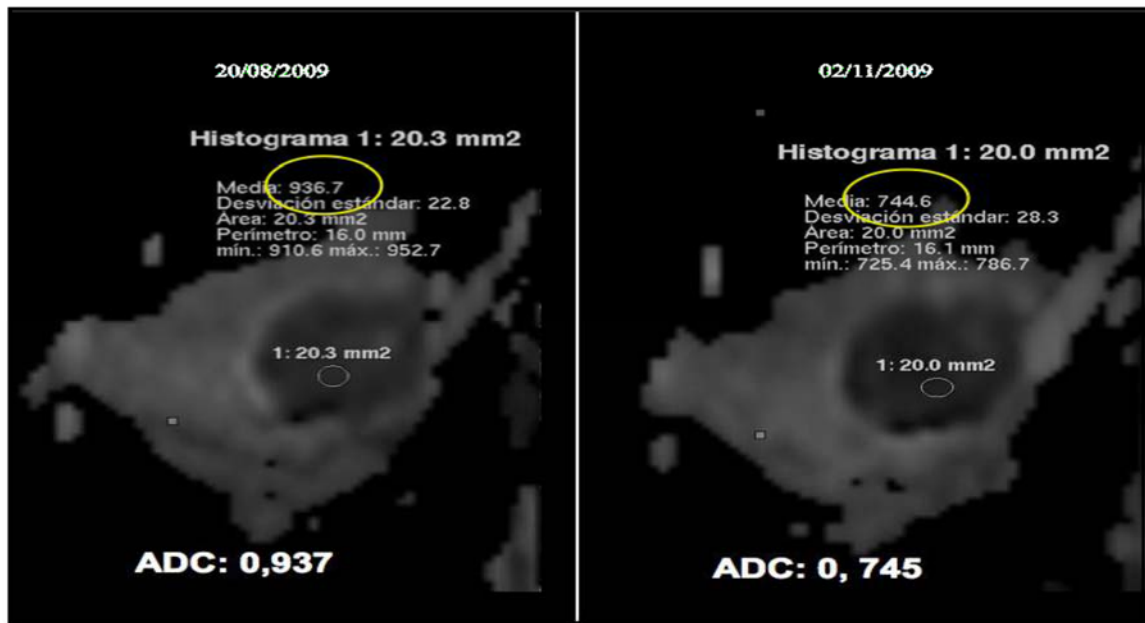


Figura 1.33: Disminución/estabilidad en el ADC indicativo de no respuesta tumoral.

Con la **ESPECTROSCOPIA** de mama se realiza un estudio funcional del CM basado en la detección de colina. En la actualidad, esta técnica se utiliza fundamentalmente para evaluar la respuesta a la QTN, pudiéndose realizar un tiempo mínimo de 48 horas y determinar cambios bioquímicos en el tumor, después del tratamiento. De todas formas, la espectroscopia es una técnica compleja, especialmente en la mama, por la gran cantidad de tejido graso que artefacta la exploración, pudiéndose únicamente evaluar el tipo de colina pero sin efectuar referentes de comparación, con la relación entre colina y acetilaspártato o con el citrato, como ocurre en los tumores ginecológicos o de próstata.

iv. INDICACIONES DE LA RM EN EL CM

Las indicaciones de la RM en patología mamaria son concretas y están bien establecidas pero continúan aumentando²³². Básicamente se resumen en:

Pacientes que:

- **TENGAN CM:**
 - 1- Estudio de extensión locoregional
 - 2- **Monitorización del tratamiento con QTN**
- **HAYAN TENIDO CM:**
 - 3- Detección precoz de la recidiva

➤ VAYAN A TENER CM:

- 4- "Genes Carriers"
- 5- Grupos de alto riesgo

- 1- Estudio de extensión locorregional previo a cirugía o neoadyuvancia, a fin de detectar posibles focos adicionales (multifocalidad, multicentricidad, o tumores bilaterales), que podrían cambiar la indicación quirúrgica por radicalidad ^{228,233}. (Figura 1.34)

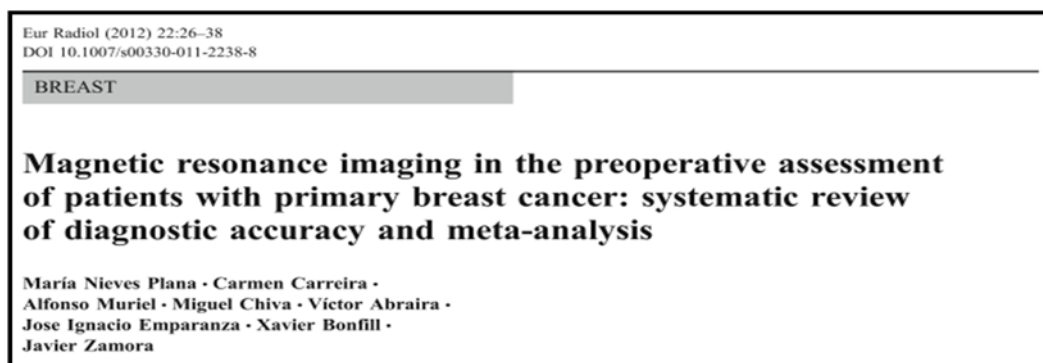


Figura1.34: Metaanálisis de MN Plana y colaboradores. RM en la estadificación del CM ²²⁸

Este metaanálisis ²²⁸ tuvo como objetivo estimar la validez diagnóstica de la RM mamaria en la detección de lesiones adicionales multicéntricas, multifocales y/o bilaterales no detectadas mediante pruebas de imagen convencionales en el estadiaje prequirúrgico del cáncer de mama.

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de validez diagnóstica donde se estimaron los valores predictivos positivos (VPP) promedio y la curva SROC mediante un modelo bivariante así como el promedio de mujeres a las que se ampliaba la cirugía como consecuencia de los hallazgos percibidos en la RM.

La revisión incluyó cincuenta artículos (n=10.811 pacientes). La RM detectó enfermedad adicional en un 20% de las mujeres y lesiones en la mama contralateral en un 5.5% (figura 1.35, figura 1.37). El VPP promedio fue de un 67% (IC 95%: 59%-74%), con una razón de verdaderos positivos y falsos positivos de 2 para la localización de lesiones multifocales y multicéntricas en la misma mama y de un 37% (IC 95%: 27%-47%) para la detección de lesiones bilaterales. Los equipos de RM ≥ 1.5 Teslas obtuvieron un VPP de un 75% (IC 95%: 64-83%), significativamente mayor que aquellos equipos de RM inferiores a 1.5 Teslas (VPP de 59%, IC 95%: 53-71%) en la detección de lesiones adicionales en la misma mama (figura 1.36).

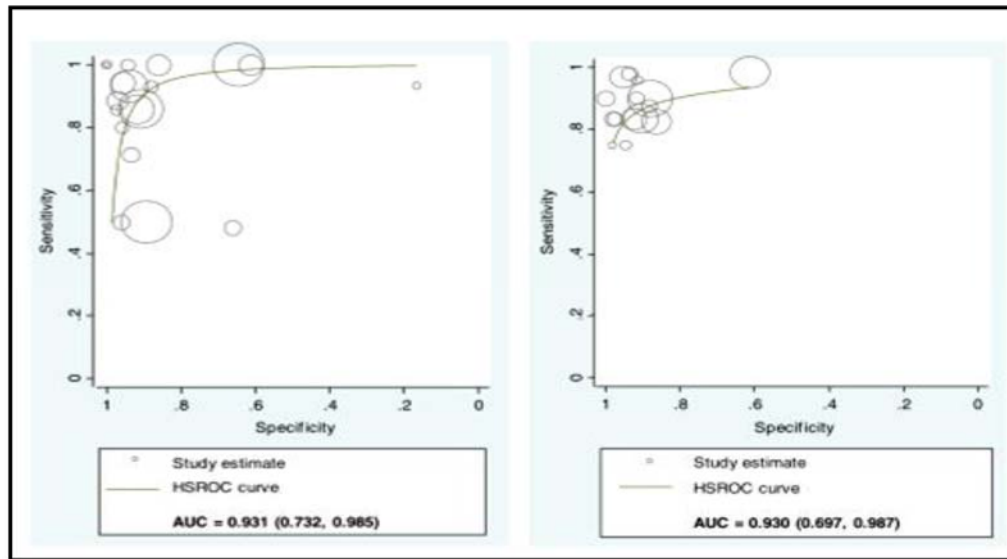


Figura 1.35: Validez diagnóstica de la RM en la detección de lesiones adicionales en la mama afectada (panel izquierdo; n=19) y en la mama contralateral (panel derecho; n=15) ²²⁸.

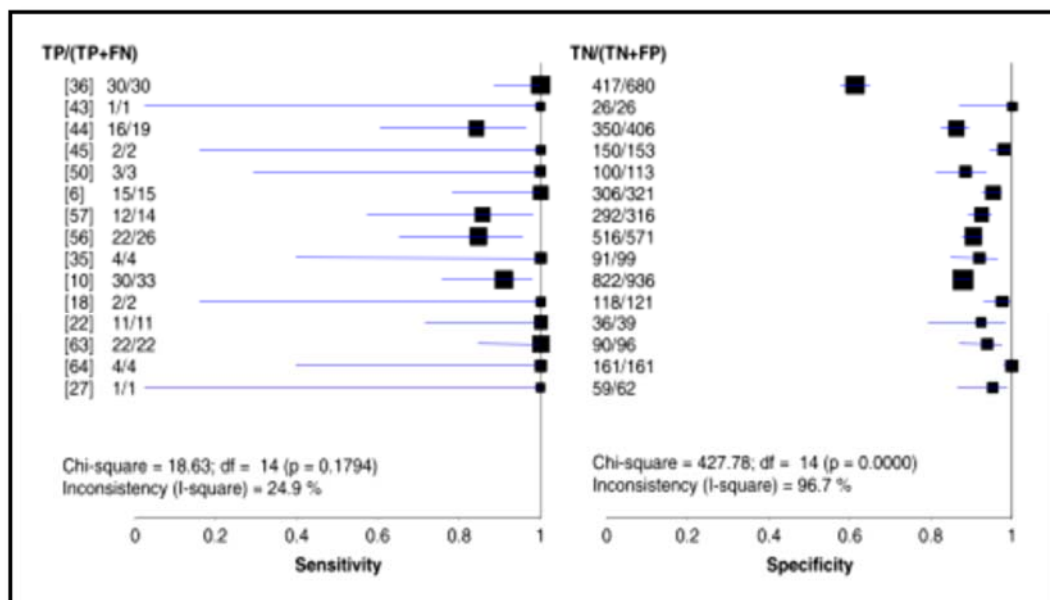


Figura 1.36: Valores predictivos positivos (VPP) en la detección de lesiones en la mama afectada (panel izquierdo; n=40) y en la mama contralateral (panel derecho; n=30)

²²⁸.

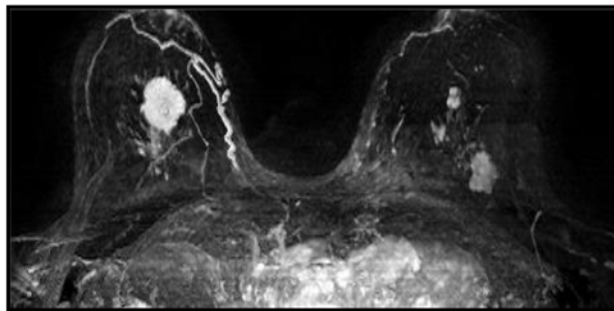


Figura 1.37: Lesiones adicionales homo y contralaterales en RM ²²⁸.

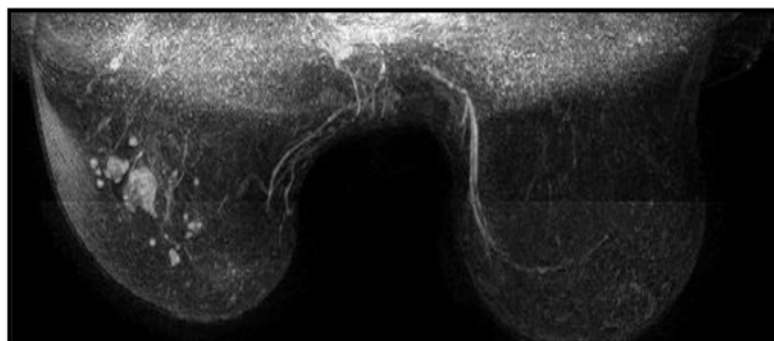


Figura 1.38: Imagen en RM de CM contralateral ²²⁸.

Éste meta-análisis también estudia la influencia de la RM en el impacto quirúrgico, es decir en el tipo de tratamiento que se le realiza a la paciente en función del diagnóstico obtenido a través de la imagen. Así pues, a un 13% de las mujeres se les modificó la actitud quirúrgica hacia una cirugía ampliada de forma apropiada y en un 6.3% de forma inapropiada (tabla 1.27).

Las conclusiones a las que llega dicho metaanálisis resultaron ser que la RM muestra una alta validez diagnóstica, pero sin embargo, los hallazgos detectados mediante esta prueba diagnóstica deben ser necesariamente verificados histológicamente dada la elevada tasa de falsos positivos que presenta.

Impacto en abordaje quirúrgico	n	Total	Positivos (VP)	Falsos (FP)
		% (IC 95%) Rango		
<u>De excisión local a ampliada</u>	17	5.5	4.5	4.6
		(3.1; 9.4)	(2.7; 7.4)	(2.3; 9)
		0.3 a 29.2	0.3 a 29.2	1.2 a 10.3
<u>Cambio a mastect.</u>	26	9.0	8.3	1.7
		(6.7; 11.9)	(6.3; 11%)	(0.7 to 3.8)
		1.2 a 33.3	1.2 a 26.9	0.1 a 8.0
<u>Cambio a cirugía bilateral</u>	20	2.8	2.6	0.4
		(1.9; 4.1)	(1.8 to 3.9)	(0.1; 2.3)
		0.6 a 18.6	0.6 a 18.6	0 a 2.6

Tabla 1.27: Resultados quirúrgicos de metaanálisis de Plana y colaboradores ²²⁸.

Por otro lado, se ha discutido que el uso de la RM para el diagnóstico del CM ha dado lugar a un exceso de mastectomías en concreto de mastectomía radical modificada (MRM). Este es un tema muy controvertido y con muchas opiniones al respecto; ya que, en aquellos entornos en los que la radiología de la mama es integral, no existe un exceso de mastectomías. Además, hay que tener en cuenta que sobre la decisión de realizar una mastectomía, influyen otros factores (mamas densas de difícil seguimiento, decisión de la paciente, riesgo hereditario y personal).

Actualmente existen datos a favor de la realización de RM corroborados en ensayos clínicos ²³⁴ y las tasas de reexcisión están alrededor de un 20-70%(58,9% ²³⁵, 21,4% CDI, 25,2% CLI ²³⁶).

En la siguiente tabla (1.28) y figura (1.39), se aprecia como con el paso de los años, la diferencia en porcentaje entre un tipo u otro de cirugía tras la realización de RM no es tanta: Un 56,8% de MRM frente a un 43,2% de cirugías conservadoras, tras 9 años de seguimiento de 893 pacientes en el seno de un estudio en un centro diagnóstico de CM en Barcelona (Deu anys de càncer de mama udiat-centre diagnòstic, SA).

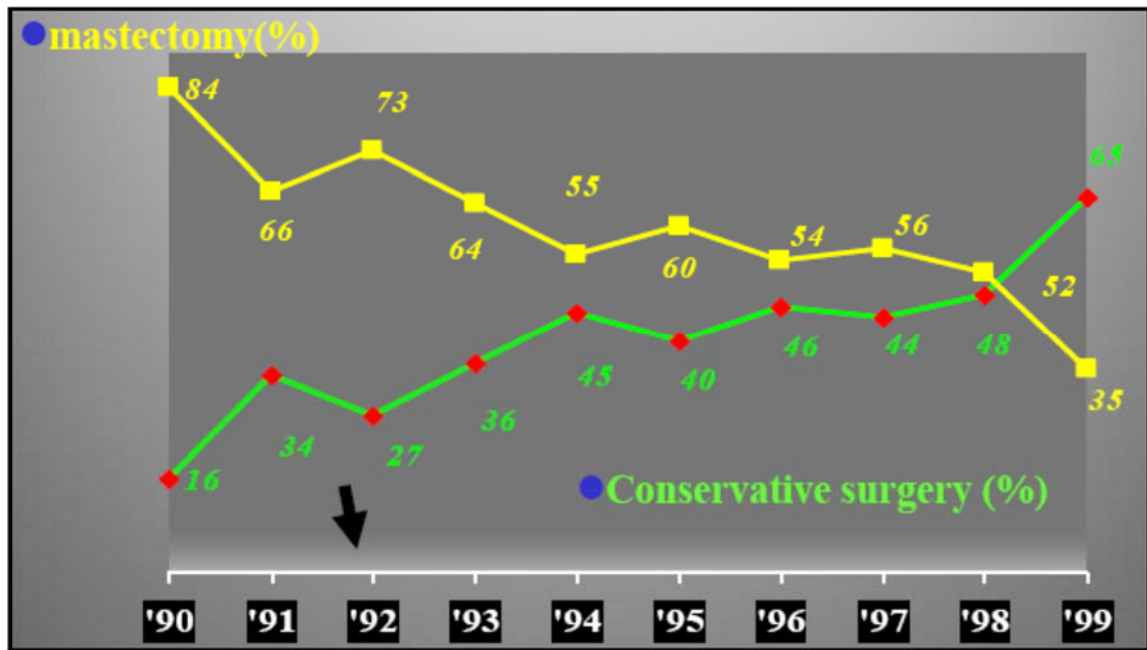


Figura 1.39: Tasa comparativa de cirugía conservadora vs Mastectomía tras diagnóstico con RMN (DEU ANYS DE CÀNCER DE MAMA UDIAT-CENTRE DIAGNÒSTIC, SA)

	Frecuencia	Porcentaie
Conservadora	386	43.2
Mastectomia	507	56.8
Total	893	100.0

Tabla 1.28: Tipos de intervención tras el diagnóstico por la imagen con RM

Se trata pues, de un debate no extrapolable de alcance poblacional, donde hay implicados diferentes sistemas de previsión sanitaria y no es discutible el beneficio individual (podcast RSNA: www.rsna.org/Media/rsna/view-mammo-panel-video.cfm?Streamer=1).

Las **consideraciones finales** tras esta revisión acerca de la RM para esta indicación son las siguientes:

- La RM es la mejor técnica de detección de lesiones previa cirugía o neoadyuvancia.
- Se trata de un grupo de pacientes de alta complejidad:
 - Centros especializados
 - Aproximación: Interprofesional o multimodalidad.
- Las técnicas de biopsia guiada por RM son imprescindibles ²²⁸

2- Monitorización y seguimiento de pacientes en QTN para evaluar la respuesta terapéutica:

La QTN, tiene un papel establecido en el tratamiento multimodal del CM localmente avanzado y existe, asimismo, evidencia suficiente para su uso en estadios precoces de la enfermedad.

Permite la realización de mayor número de cirugías conservadoras por la reducción de tumores grandes y la respuesta a la QTN. Además, especialmente la pRC, se considera un factor predictor pronóstico subrogado de la enfermedad, ya que las pacientes con pRC tanto en la mama como en la axila, presentan un mejor intervalo libre de enfermedad.

Habitualmente, para evaluar la respuesta radiológica se utilizan los criterios **RECIST** o los **criterios de la UICC**, según los cuales la respuesta puede ser parcial mayor (>50%), parcial menor (<50%), completa o no respuesta.

Además de la descripción cuantitativa de la respuesta, se emplean descriptores morfológicos de respuesta (concéntrica o fragmentada), los cuales implican el tipo de cirugía más adecuada para el paciente: una respuesta concéntrica podrá permitir la cirugía conservadora con márgenes de seguridad aceptables (teniendo en cuenta además otros factores como la relación mama/volumen tumoral y la localización del tumor) pero una respuesta fragmentada difícilmente permitirá conservar la mama (independientemente de que la respuesta haya sido mayor o menor).

Hay que tener en cuenta que en la evaluación de respuesta con RM pueden producirse falsos positivos (ectasia ductal, cambios inflamatorios) o falsos negativos (respuesta muy fragmentada con escasa angiogénesis), además de un aplanamiento de las curvas de captación, motivo por el cual la valoración cinética de los estudios de RM presenta menos utilidad en este grupo de pacientes ²³³.

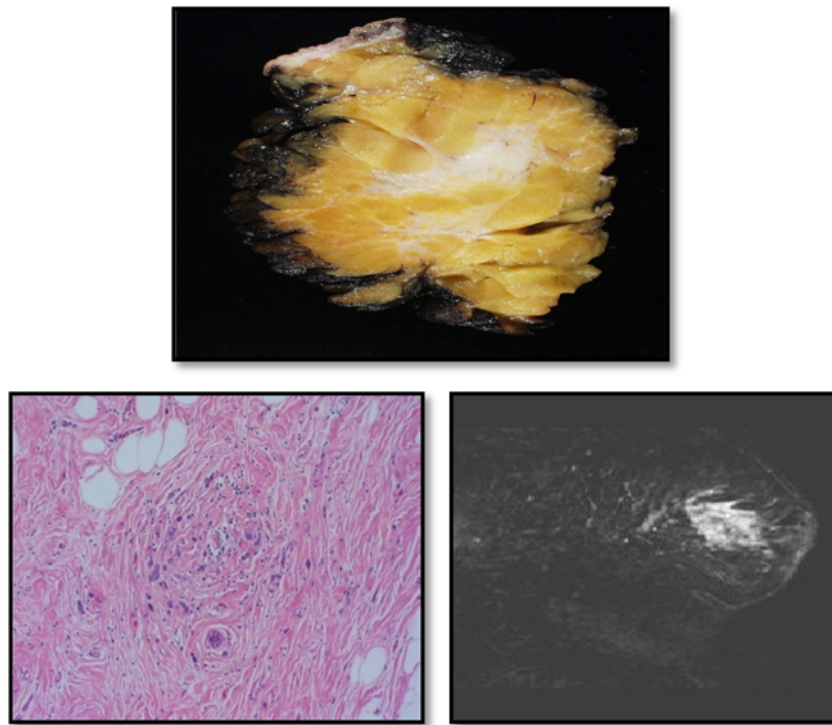


Figura 1.40: Respuesta parcial. Focos microscópicos. RM, MMG A-P

Cuando se trata de evaluar la respuesta radiológica de un CM a la QTN, se debe entender bien cómo es interpretada la QT por el radiólogo ([figura 1.41](#)), así como la traducción de esa respuesta en los diferentes sistemas de imagen a través de los llamados biomarcadores de imagen ([tabla 1.29](#)) y los modelos multiparamétricos que se pueden obtener en la RM dinámica.

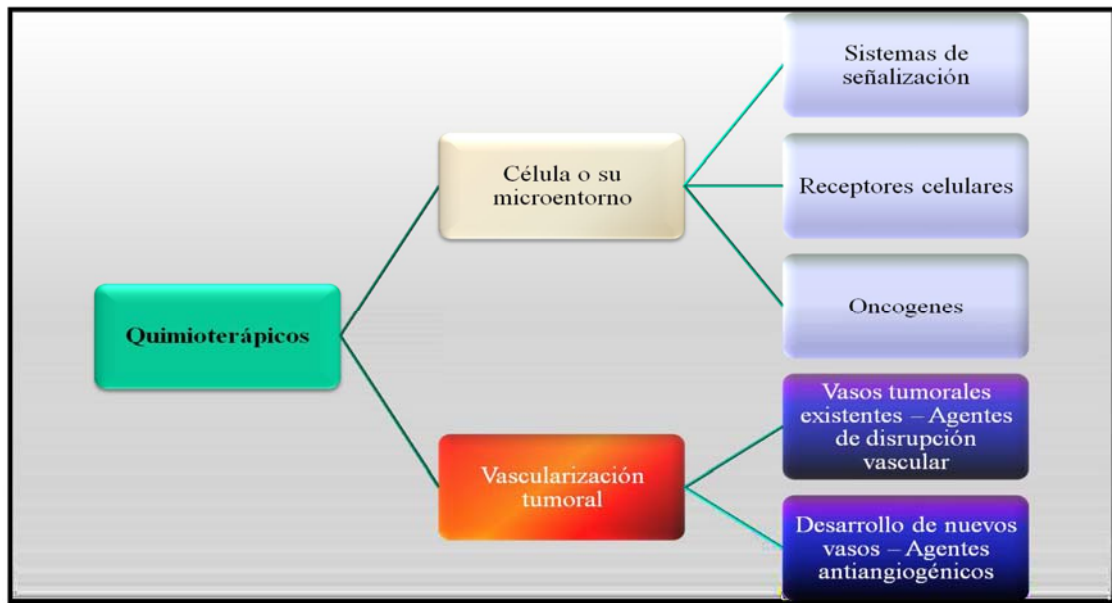


Figura 1.41: Provenzale JM Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. AJR AmJ. Roentgenol 2007 Jan; 188(1):11-23

Type of Biomarker	Examples of Imaging Targets	Proximity of Biomarker to Molecular Target	Type of Contrast Agent	Present Imaging Venue
Direct biomarker (direct imaging)	Blood vessels, angiogenic factors, or endothelial cell receptors	Interaction at site of target inhibition	Smart probe	Animals
Direct biomarker (direct imaging)	Blood vessels, angiogenic factors, or endothelial cell receptors	Interaction at site of target inhibition	Targeted probe	Animals
Surrogate biomarker (indirect imaging)	Blood volume, permeability	Global effect on tumor microvasculature	Nonspecific contrast agents	Animals and humans
Surrogate biomarker (indirect imaging)	Tumor size	Effect on tumor metabolism	Nonspecific contrast agents	Animals and humans

Tabla 1.29: Biomarcadores de imagen/"targets" en RM. Importancia de tamaño tumoral, permeabilidad vascular marcadores subrogados, etc., en la evaluación de la respuesta a QTN.

Estudiando el efecto de estos biomarcadores a nivel de la célula diana (RM básica), en la microvascularización tumoral (RM con contraste dinámica) y sobre el metabolismo tumoral (RM de difusión y espectroscopia), se obtienen diferentes patrones de respuesta de cada tumor a la QTN (figura 1.42) a través de los diferentes modelos de RM que antes se han comentado.

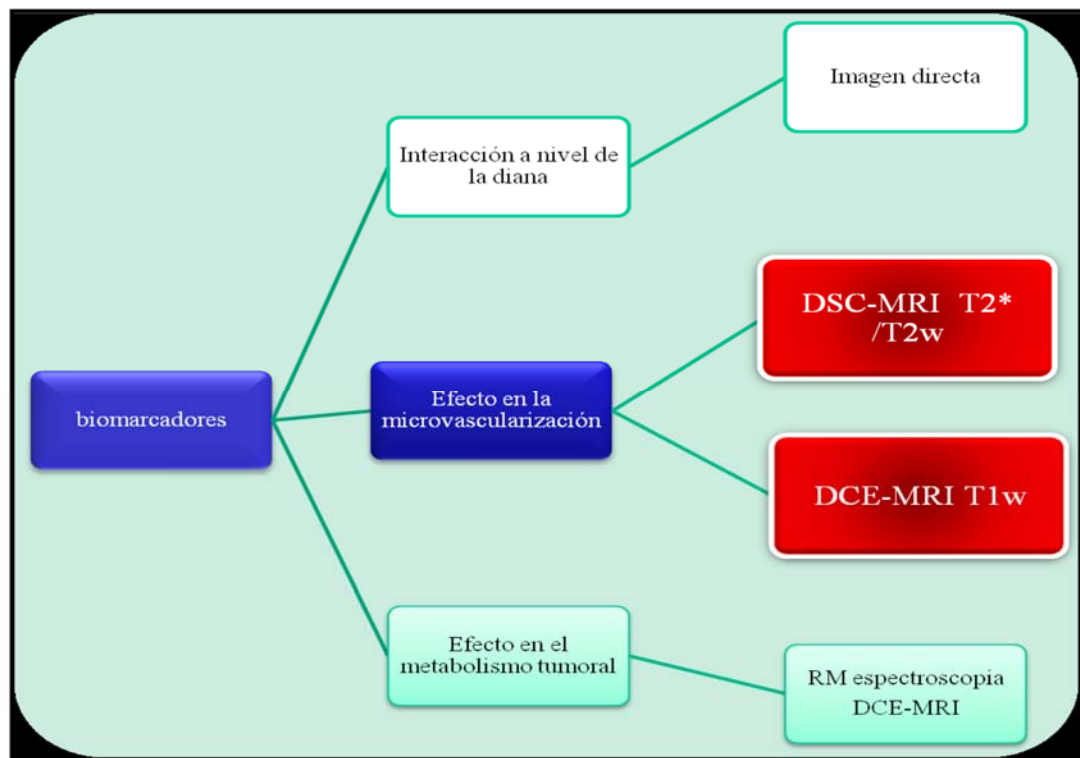


Figura 1.42: Biomarcadores en RM y su relación con la obtención de las imágenes en RM.

Debe insistirse en el hecho de que se precisan equipos de RM adecuados, de alta resolución (1,5 Teslas), siguiendo un protocolo robusto, con dosis y tipo de Gd adecuados, software AFC y modelo farmacocinético (FC), que permitan realizar un estudio en sus tres facetas: morfológica, morfo-cinético y dinámica con imágenes paramétricas.

En el análisis farmacocinético, son posibles los modelos tricompartmental (figura 1.43) y modelo bicompartimental (este último es el más usado) (figuras 1.28 y 1.29).

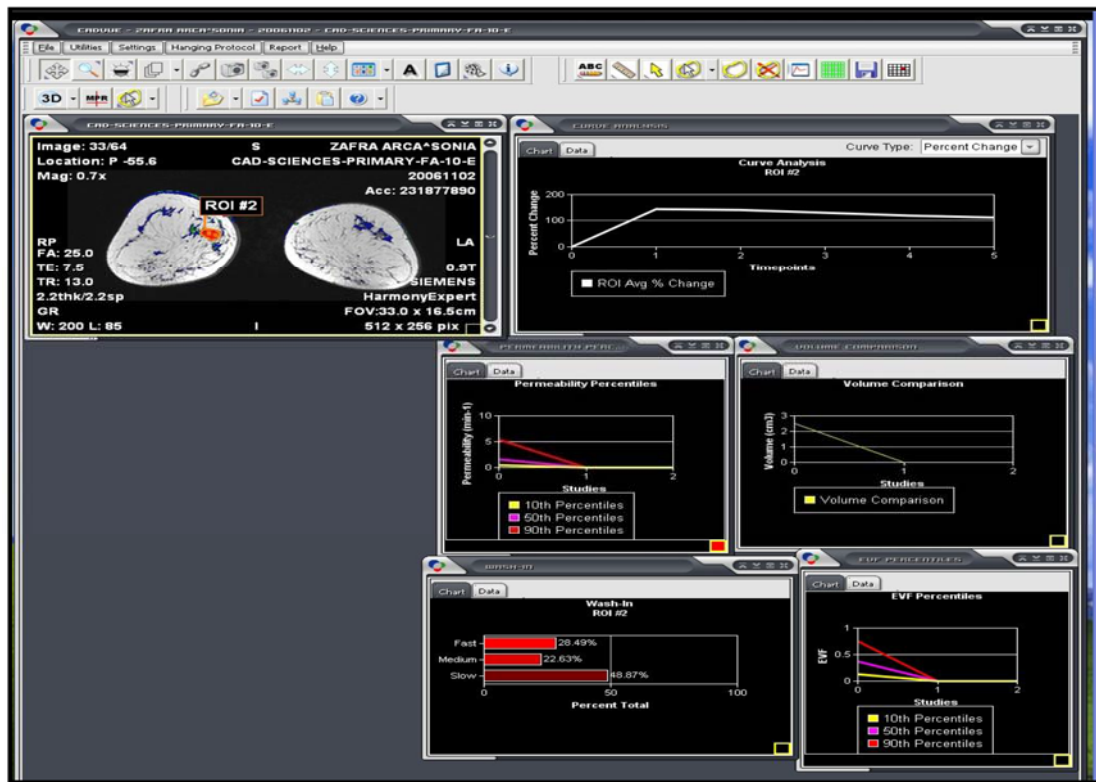


Figura 1.43: Análisis farmacocinético. Modelo tricompartmental dinámico en RM (Melcior Sentís i Crivellé, 2013).

Las mejoras en la resolución anatómica han supuesto una gran aportación. La incorporación de la imagen funcional y la combinación de múltiples parámetros funcionales (imagen multiparamétrica) a la RM dinámica (figura 1.44), aporta una visión más cercana a la biología de las lesiones ²³⁷.

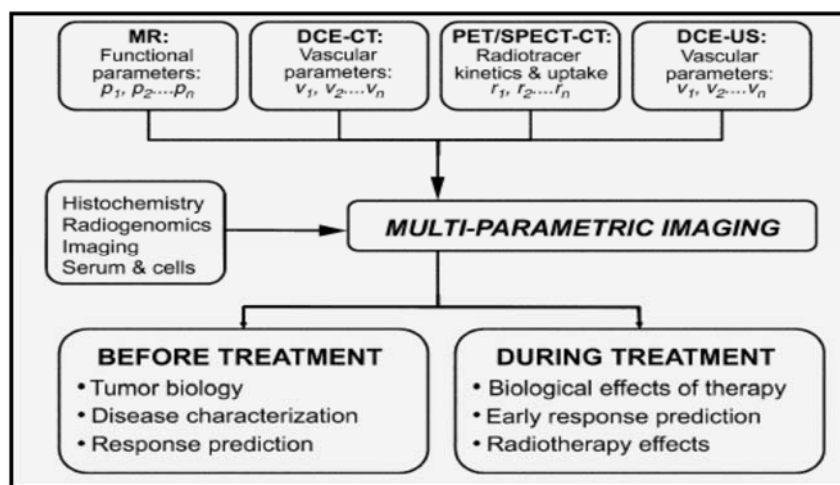


Figura 1.44: Efecto de la incorporación de la imagen multiparamétrica en la RM.

De acuerdo a todos los avances descritos, los nuevos esquemas terapéuticos obligan también a redefinir y a refinar los métodos de evaluación, aunando los aspectos morfológicos y funcionales.

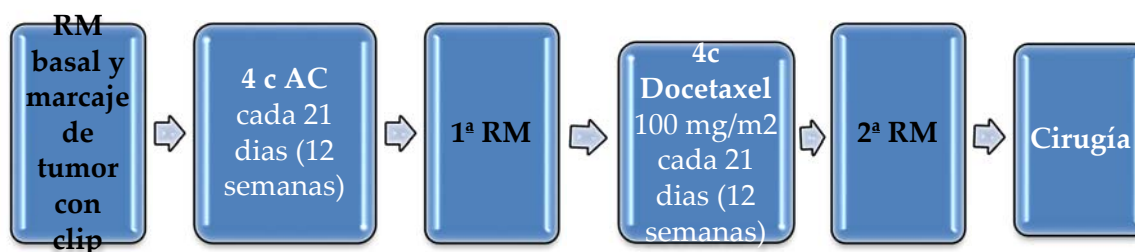
Así, la RM dinámica permite obtener indicadores (surrogates) de la acción farmacológica (tabla 1.30), aunque su falta de estandarización ha llevado a desarrollar otras técnicas más sensibles como la RM de difusión o la espectroscopia.

En consecuencia, una vez expuestas las bases del funcionamiento de la RM, es conveniente analizar diferentes aspectos relacionados con los biomarcadores y posibles factores predictivos de la respuesta a la QTN con esta técnica de imagen, así como los distintos patrones de respuesta en función de las características biológicas del tumor.

Como ya se ha comentado, los criterios de evaluación de la respuesta se basan fundamentalmente en la medida del tamaño tumoral, aunque en tumores con morfología irregular o en enfermedad multifocal, es de mayor utilidad la valoración del volumen tumoral como sugieren estudios publicados ^{222,223}. Para la valoración radiológica de la respuesta se utilizan los criterios RECIST y los de la UICC.

Es fundamental la recomendación del marcaje de la lesión previo a la QTN ante la posibilidad de la desaparición de los focos en casos de rRC. El objetivo del marcaje es facilitar posteriormente el tratamiento quirúrgico y posibilitar unos adecuados márgenes en la exéresis.

La “European Society of Breast Imaging” recomienda la RM antes de iniciar la quimioterapia primaria, pero no establece cuál es el momento óptimo para realizar la RM de control durante el tratamiento. El protocolo de evaluación más habitual es el que se describe a continuación:



Se realiza RM de control tras el primer ciclo de QTN para observar los cambios iniciales que se producen en la imagen y poder predecir de alguna manera cómo será la respuesta de ese tumor al tratamiento.

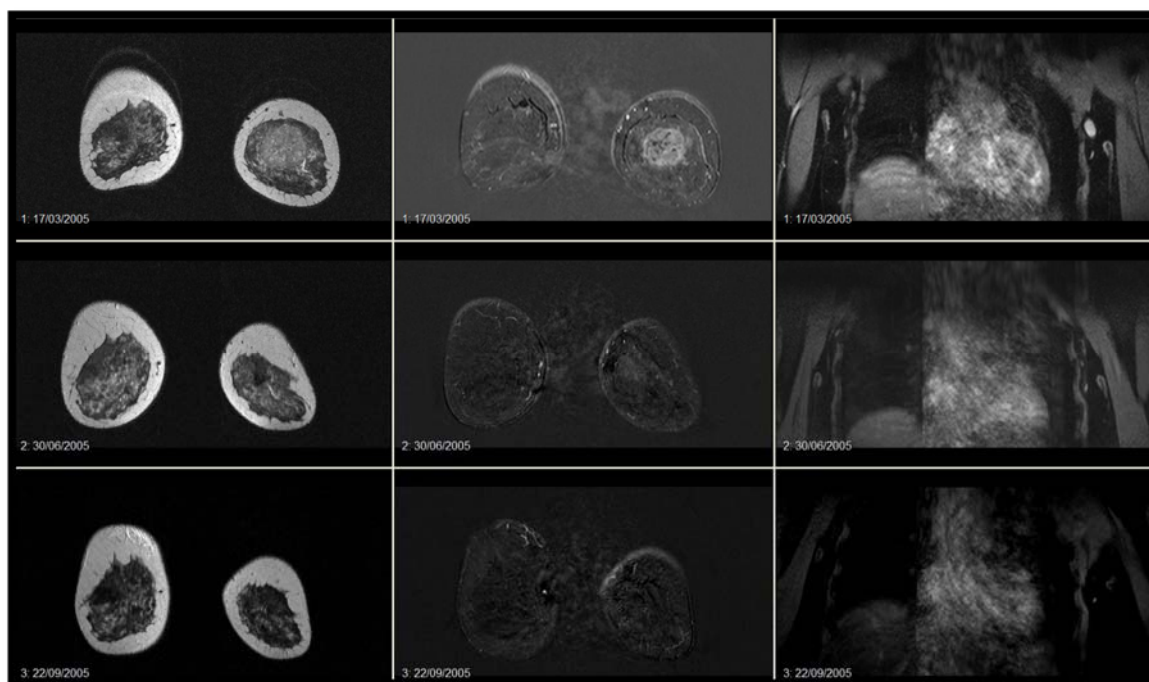


Figura 1.45: Valoración de la respuesta radiológica de CM por RM (r RC) (Sentís M, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell).

Se han descrito varios puntos de corte en cuanto al tamaño y volumen tumoral para diferenciar una buena respuesta de una pobre, pero ninguno se ha establecido como referencia, recomendándose sólo el cambio de régimen de quimioterapia en aquellas pacientes que no presentan ningún cambio en la RM o en casos de progresión de la enfermedad. Varios estudios indican que la RM es más precisa para predecir pRC en tumores HER 2+ y triples negativos en relación a los luminales y HER 2 – ^{238,239}. Así mismo, el grado de correlación radio-patológica es mayor en los tumores triples negativos, seguidos de los HER 2+ ²⁴⁰.

Según lo publicado, se establecen como **factores predictivos** del grado de respuesta a la QTN en la RM los siguientes ²⁴⁰⁻²⁴²:

- Tamaño o volumen tumoral.
- Cambios en la curva de distribución: Forma, tipos de curva (ascendente, meseta, lavado), realce máximo relativo y pico de realce máximo. Se conoce que el realce inicial (primera fase de la curva), no es útil como predictor de respuesta, siendo más reveladora su segunda fase ²²⁹.
- Formas de realce en la mama: Nodular o no nodular.
- ADC o coeficiente de difusión aparente (RM de difusión).

En la RM dinámica con contraste, hay varios signos observables que se asocian a **quimiorresistencia** de un CM a la QTN ²²⁹:

- Tamaño tumoral grande
- Realces no nodulares del tumor: (Más frecuente en el CLI).
- Aumento de la señal en T2 por necrosis, hemorragia o en caso de tumores mucinosos.
- Curvas ascendentes o en meseta (tipo 1 y 2).

Los **tumores triple negativos** son los más quimiosensibles, sin embargo, son los que presentan mayor número de recaídas y menor SLE y SG ²⁴⁰.

Existe un marcador en RM (realce nodular en anillo o “rim enhancement”) que ha sido objeto de estudio en un ensayo clínico en EEUU, donde se comunica que podría tratarse de un marcador pronóstico en pacientes con tumores triple negativos ²⁴³. En este trabajo se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa de este tipo de realce con tumores G3, triple negativos y HR negativos, pero no está relacionado con la afectación axilar.

La RM dinámica con contraste puede sobreestimar la pRC en casos con patrón de crecimiento tipo lobulillar o cuando el tumor residual tiene pequeñas dimensiones. Por otro lado, puede subestimar la pRC si existe neoplasia in situ, patología benigna o por cambios postquimioterapia que producen fibrosis y podría conducir a un aumento de la tasa de falsos negativos ²⁴¹. Para reducir estos falsos negativos, son de utilidad las curvas cinéticas tras la QTN, siendo más efectiva su última fase.

La aparición o el aumento de microcalcificaciones durante la QTN no implica necesariamente una progresión tumoral ni un aumento del componente in situ asociado, traduciendo únicamente alteraciones metabólicas locales, por necrosis o por producción de metabolitos propicios a la formación de las mismas. En este contexto, Young-Seon et al. estudian las microcalcificaciones residuales en la RM tras la QTN y su correlación con la presencia de tumor residual en la pieza quirúrgica ²⁴⁴, llegando a las siguientes conclusiones:

- En general, comparando las lesiones vistas con MMG y con RM, existe una menor concordancia tras la QTN entre lesiones vistas por MMG.
- En RM, se establece una mayor concordancia entre el número microcalcificaciones y el grado de respuesta histopatológica en tumores HR + y HER 2+.
- Dicha concordancia depende de la IHQ del tumor y del número de ciclos de QTN, existiendo así una infraestimación por RM en tumores HER 2-/HR+ que han recibido más de 4 ciclos.

Acerca de la **valoración radiológica de la respuesta ganglionar**, se sabe que, aunque los ganglios linfáticos se identifican bien en la RM, este método tiene poca especificidad para la detección de enfermedad ganglionar, a menos que la invasión por tumor sea obvia, con rotura capsular e infiltración de la grasa adyacente. No obstante, la respuesta patológica local se correlaciona directamente con la respuesta patológica ganglionar, siendo paralelas, por lo que la estimación de la respuesta local por RM es predictiva de la respuesta patológica ganglionar, aunque en menor grado de concordancia.²⁴⁵

Actualmente, para mejorar la estadificación axilar en neoadyuvancia, se recomienda la técnica de target axillary dissection o **TAD**, en la que, antes del tratamiento con QTN, se realiza el marcaje del ganglio biopsiado previamente al tratamiento neoadyuvante ²⁰⁴⁻²⁰⁶, con lo que es posible reducir la tasa de falsos negativos de la BSGC postneoadyuvancia en pacientes cN+ cuando existen coincidencia entre el ganglio marcado y el identificado como centinela.

3- Detección precoz de la recidiva:

En pacientes sometidas a cirugía conservadora, el riesgo de recidiva local es de 1-2% por año. Por ello, es importante la detección precoz de la misma para el pronóstico de la paciente.

Los métodos convencionales de imagen (MMG y Ecografía) tienen una baja sensibilidad sobre la mama tratada y es necesario evitar cirugías innecesarias por tener insuficiente seguridad o dudas diagnósticas.

Por otro lado, la RM presenta una alta sensibilidad en la detección de la lesión maligna primaria.

En una revisión sistemática en un trabajo europeo, que reclutó a 3.724 mujeres, se concluyó lo siguiente: *“Aunque la MMG está asociada a una alta sensibilidad y especificidad, la RM es la prueba de imagen más adecuada para detectar recidivas tumorales ipsilaterales y lesiones malignas metacrónicas contralaterales, en mujeres previamente tratadas de un CM. Los resultados deberían ser interpretados con precaución debido al limitado nivel de evidencia”* ²⁴⁶.

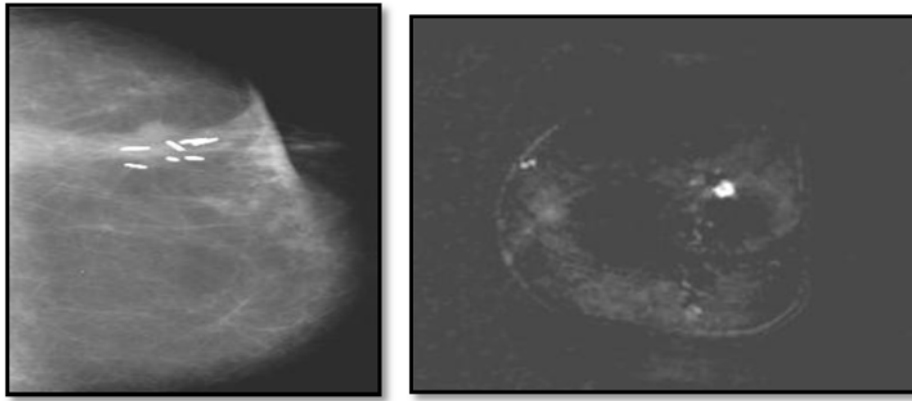


Figura 1.46: Imágenes de recidiva local ipsilateral en mama operada: MMG y RM.

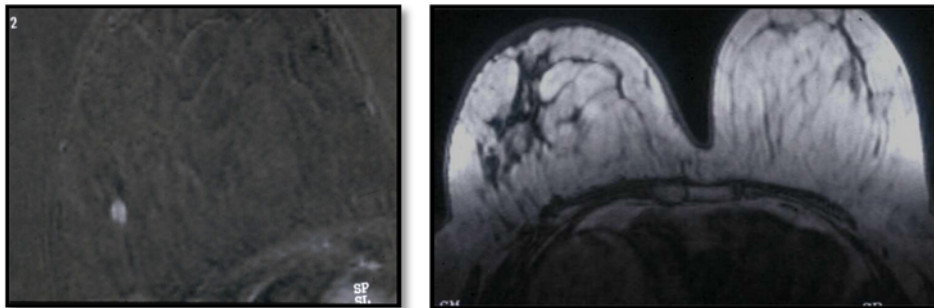


Figura 1.47: Imágenes de RM: Recidiva local en paciente con CM previo.

Así, en el contexto de la detección precoz de la recidiva tumoral, puede establecerse que:

- La RM negativa excluye la recidiva local con alto valor predictivo negativo.
- La RM positiva tiene mayor valor predictivo positivo para la detección de la recidiva local en las pacientes sintomáticas que la clínica y los métodos de imagen convencionales combinados.
- Una de cada dos pacientes con lesión en RM, acaba teniendo una recidiva local histológica.
- La RM es la técnica de mayor sensibilidad para la detección precoz de la recidiva local, mejorando el pronóstico ²⁴⁷.

4- Detección sistemática en pacientes con alto riesgo de CM:

Existen unas recomendaciones reflejadas en el grupo de trabajo de EUSOMA acerca de las indicaciones de la RM para este grupo de pacientes. Se trata de indicaciones aceptables con ventajas potenciales:

- Pacientes nuevamente diagnosticadas con cancer lobulillar infiltrante (LoE-2a, DoR-B)
- Pacientes de alto riesgo para CM (LoE-2b, DoR-B): BRCA 1 y BRCA 2
- Pacientes <60 años de edad con discrepancias en el tamaño del tumor >1 cm entre MMG y ecografía, y por consiguiente, con un impacto sobre la decisión quirúrgica (LoE-2b, DoR-B)
- Pacientes seleccionadas para cirugía reductora de riesgo con reconstrucción mamaria

1.4.5. VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA RESPUESTA

Los criterios histopatológicos para evaluar la respuesta a la QTN en el cáncer de mama se basan en la extensión del tumor residual y en los cambios regresivos en el tejido tumoral. La “American Joint Committee on Cancer Staging Manual” utiliza la nomenclatura “y” para indicar el estadio patológico tras el tratamiento neoadyuvante.

El sistema de gradación que analiza la respuesta anatomopatológica a al QTN es un indicador de la SG y SLE. Una respuesta patológica completa (pRC) se asocia a una supervivencia a 5 años del 87%, pero como la mayoría de las pacientes no alcanzan una regresión completa, la mayor parte de los estudios van dirigidos a relacionar la extensión de enfermedad residual con el impacto pronóstico.

Aunque se han propuesto varias formas de graduar la respuesta anatomopatológica, sigue sin establecerse un criterio universalmente aceptado. Existen múltiples clasificaciones y todas ellas difieren al analizar la respuesta completa. Algunas de ellas son: **Miller y Payne 2003, Sinn, Chevallier 1993, la escala de Sataloff** ²⁴⁸ **1995 o la de Honkoop et al** ²⁴⁹ **1998**. Algunas consideran ausencia total de tumor, otras incluyen en regresión completa la presencia de enfermedad no invasiva (carcinoma ductal in situ) y otras incluyen en la gradación la afectación axilar.

De forma más o menos reciente, se presentó un meta-análisis sobre neoadyuvancia en el Congreso de San Antonio 2012 ²⁵⁰. Los autores, considerando diferentes estudios (BIG, GBG, EORTC, NSABP, entre otros), establecieron una definición común de la pRC en relación a los resultados del meta-análisis. De un total de 12.993 pacientes y 12 ensayos, se observó que no había diferencias significativas en cuanto al pronóstico entre las pacientes que presentaban o no carcinoma in situ postneoadyuvancia ([gráfico 1.13](#)).

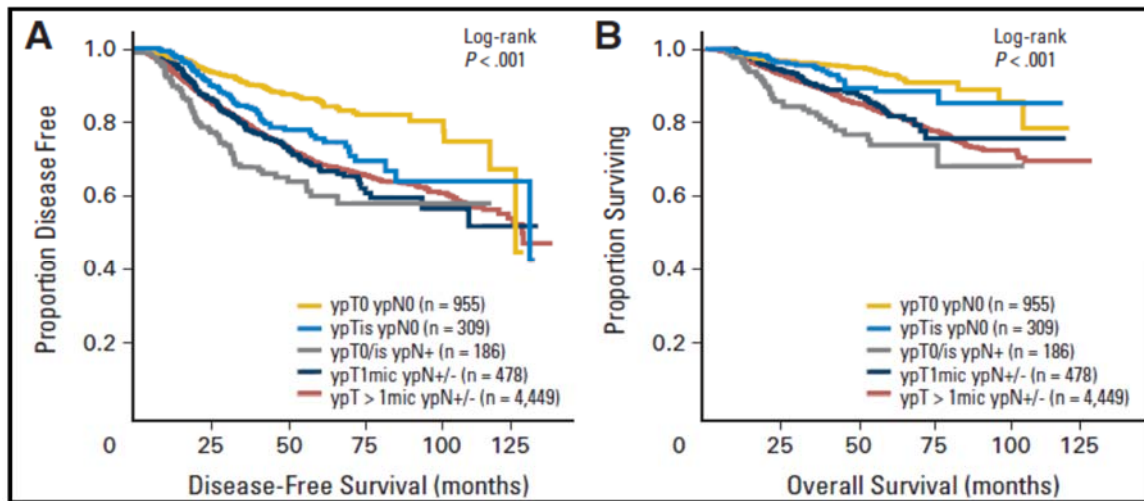


Gráfico 1.13: Pronóstico en función de la definición de pRC ²⁵⁰.

En términos generales, se define como pRC la ausencia total de enfermedad invasiva, tanto en la mama como en la axila (gráfico 1.14). La presencia de carcinoma ductal in situ no parece influir en la SLE ni en la SG y, por tanto, se considera que su identificación no excluye este grado de respuesta. La pRC se identificaría, por lo tanto, como: ypT0/is, ypT0 ypN0 o ypT0/is ypN0.

En cambio, la presencia de afectación ganglionar tras la QTN predice un peor pronóstico y se incluye como enfermedad residual, considerando incluso, como no pRC, la presencia de células tumorales aisladas en el ganglio centinela postQTN ^{251,252}. Así mismo, la existencia de invasión linfovascular (ILV) actualmente no se considera pRC.

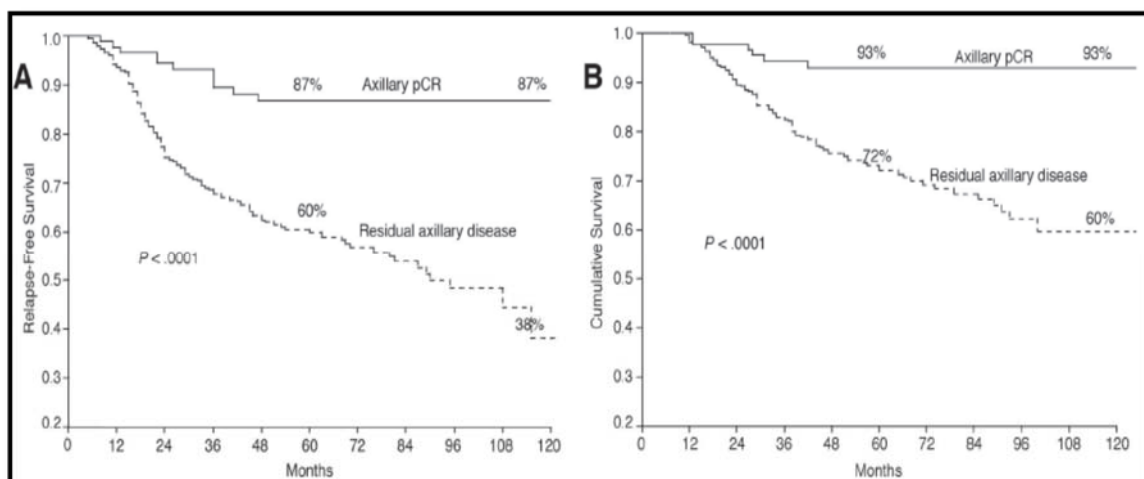


Gráfico 1.14: SLE y SG en CM con afectación axilar tratado con QTN. pRC en la mama y en la axila. Hennessy, B.T., JCO 2005 23: 9304-11.

1.4.5.1. MILLER Y PAYNE (M y P) Y RESIDUAL CANCER BURDEN (RCB)

La gradación de MyP y la RCB (carga tumoral residual) han mejorado la clasificación de enfermedad residual. La clasificación de MyP (tabla 1.30) se basa en el grado de pérdida de células tumorales durante el tratamiento y a diferencia de las anteriores clasificaciones no tiene en cuenta el tamaño tumoral ni a nivel macroscópico ni microscópico.

En la tabla 1.31 y gráfica 1.15, se refleja la supervivencia global en función de cada grado de la clasificación de MyP según la respuesta a la QTN ²⁵³.

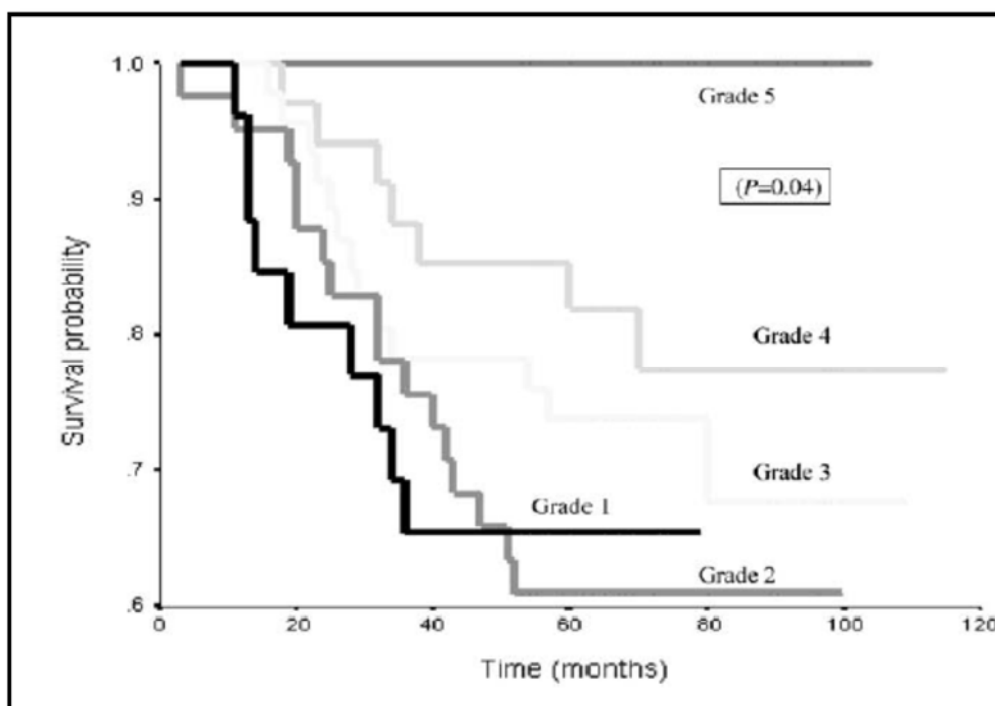
Pero esta clasificación no tiene en cuenta de forma conjunta la afectación ganglionar, sino que la estadifica por separado, por lo que puede considerarse que, a esta información, se le complementa con la clasificación de Residual Cancer Burden (RCB) que sí la incluye ¹⁶⁰. Ésta fue desarrollada por un grupo de patólogos del MD Anderson, y se basa en el cálculo de una fórmula matemática que incluye el tamaño del lecho tumoral, el porcentaje del área global de celularidad tumoral, el porcentaje de tumor que es in situ, el número de ganglios afectos y el tamaño en mm de la metástasis mayor. Las variables usadas para calcular la RCB se obtienen del informe anatomopatológico y se introducen en un programa que está disponible de forma gratuita en internet: <http://www.mdanderson.org/breastcancerRCB> (tablas 1.32 y figura 1.48) ¹⁶⁰.

Grado 1 (pRN)	Ausencia de respuesta
Grado 2 (pRP)	Reducción <30%
Grado 3 (pRP)	Reducción 30-90%
Grado 4 (casi pRC)	Reducción >90%
Grado 5 (pRC)	Ausencia de cáncer infiltrante residual Puede haber carcinoma in situ
N-A	Axila negativa verdadera
N-B	Ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica
N-C	Ganglios axilares positivos pero con evidencia de respuesta terapéutica
N-D	Ganglios axilares positivos inicialmente pero negativizados tras QTN

Tabla 1.30: Clasificación de Miller y Payne ²⁵³

SG a 5 a	Respuesta M y P
100%	Grado 5
81%	Grado 4
74%	Grado 3
60%	Grado 2
63%	Grado 1

Tabla 1.31: Grado de supervivencia acorde a clasificación de M y P



Gráfica 1.15: Supervivencia global según grado de respuesta histológica a la QTN. Myller y Payne ²⁵³.

Treserra y su grupo de trabajo ²⁵⁴, en 2013, analizaron la relación entre estos dos sistemas de gradación, concluyendo que la correlación en la respuesta completa era buena pero existían discrepancias a la hora de clasificar la ausencia de respuesta entre ambos sistemas, ya que algunos casos eran considerados como reducción menor según RCB o algo de reducción según MyP, y los casos de ausencia de respuesta según MyP fueron respuestas parciales según RCB. Estas discrepancias, podrían ser debidas a la inclusión del estado ganglionar en el sistema RCB.

En nuestro medio hospitalario, el sistema que se utiliza para evaluar la respuesta patológica es el del MyP. Actualmente, aún queda por avanzar en la medición de la respuesta patológica y dar una definición correcta de respuesta completa patológica.

RCB-0 (pRC)	Ausencia de tumor mamario y ganglionar.
RCB- I (pRP)	Respuesta parcial.
RCB-.II (pRP)	Respuesta parcial.
RCB- III (pRN)	Quimioresistencia.

Tabla 1.32: Clasificación Residual Cancer Burden ¹⁶⁰

RESIDUAL CANCER BURDEN CALCULATOR

(1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area: (mm) x (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease: (%)

(2) Lymph Nodes

Number of Positive Lymph Nodes:

Diameter of Largest Metastasis: (mm)

(Please enter values in all the above fields)

Residual Cancer Burden Index:

Residual Cancer Burden Class:

Sorry, but your browser either does not support Javascript or you have it turned off.

For an Excel version of the RCB Calculator click here: [[Excel RCB Calculator](#)]

Figura.1.48: Calculadora MD Anderson para obtener grado de respuesta RCB.

1.4.5.2. DETERMINACIÓN DE HER 2

Aproximadamente el 20% de CM son HER2 positivos. La determinación de la sobreexpresión de la proteína HER 2 es fundamental con el fin de seleccionar únicamente a aquellas pacientes que se beneficiarán de un tratamiento específico, dirigido a diana molecular, siendo también importante para otros fines (figura 1.49). Sin embargo, algunos de los test utilizados para determinar la existencia de sobreexpresión del HER 2 son inexactos. Es esencial utilizar un test que sea preciso y reproducible.

El análisis de HER2 en los CM se puede realizar mediante dos tipos distintos de hibridación en función de la sustancia que se utilice para marcar la sonda de hibridación en cada uno de los casos. Las células con HER 2 positivos tienen demasiadas proteínas receptoras HER 2 en la superficie de la célula. Estos receptores reciben señales del exterior de la célula que le indican que se multiplique y se divida. El medicamento llamado Hecetpin (Trastuzumab, en su nombre genérico) puede impedir que estas señales lleguen a la célula.

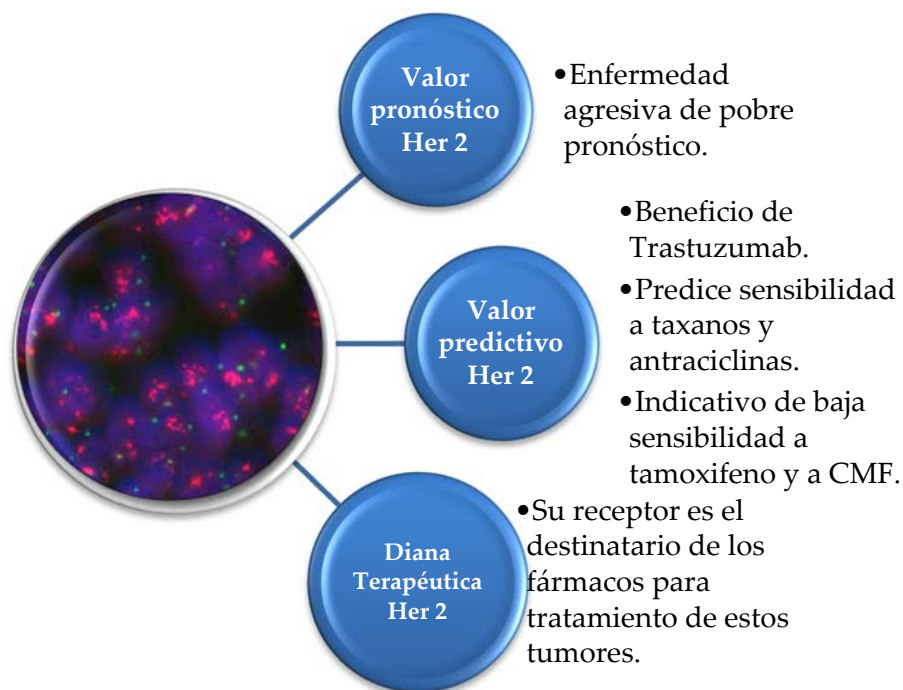


Figura 1.49: Importancia y valor del HER-2 en el CM

02

**PLANTEAMIENTO
DEL ESTUDIO**

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1. UTILIDAD, RELEVANCIA Y JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, puede afirmarse que la era de la medicina personalizada para el abordaje del CM ya ha empezado.

El tratamiento del CM, tanto temprano como localmente avanzado, se orienta a la curación con una tasa de éxitos de alta a muy alta dependiendo de la estadificación tumoral.

En el CM localmente avanzado, el constante desarrollo y avance de la RM en sus múltiples facetas, han convertido a esta técnica de evaluación radiológica en imprescindible para la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento con QTN, dejando atrás a métodos convencionales como la mamografía y la ecografía.

Son cuatro los aspectos de relevancia que juegan un papel importante en la evaluación de dicha respuesta y que han experimentado variaciones a lo largo del tiempo:

- El primero son las indicaciones de la RM. Desde unos criterios bastante restrictivos en el inicio (seguimiento de la mama compleja, CM oculto, valoración de prótesis), se ha pasado en la actualidad, a que prácticamente se incluya de forma rutinaria en el proceso diagnóstico y de seguimiento de cualquier CM.
- En segundo lugar, se han producido importantes avances en el desarrollo técnico de la RM. En la actualidad, se dispone de tres tipos de RM (contraste, difusión y espectroscopia) aplicables una u otra en función de cada caso, así como múltiples biomarcadores de imagen en la misma, que se pueden

comportar como factores predictivos de respuesta, ayudando así a planificar el tratamiento.

- En tercer lugar, es importante aludir al gran impacto directo que tiene la QTN en el tratamiento actual del CM. No sólo permite conseguir mejores resultados estéticos por el aumento en la indicación de tratamientos quirúrgicos conservadores tras respuestas a la QTN, sino que también ayuda a conocer la naturaleza y la biología propias del tumor, en función de los cambios experimentados con el tratamiento y la respuesta observada. El auge en este campo de la neoadyuvancia, ha llevado a la RM a desarrollarse para evaluar las nuevas formas de respuesta.
- En cuarto y último lugar, la nueva clasificación molecular y los test genéticos, pueden permitir una mejor estratificación pronóstica y predictiva en el CM. Es importante conocer si, el esfuerzo y el coste adicional empleados en clasificar molecularmente el CM, están justificados por un aumento o no en la predicción de la respuesta al tratamiento.

Ante todo lo señalado, se impone, primero hacer un estudio retrospectivo para conocer como han podido influir los resultados obtenidos en la respuesta a la QTN sobre los parámetros relacionados con la evaluación de la misma mediante RM; y segundo, conocer el punto de partida para valorar el beneficio que se obtendría en la precisión del tratamiento, mediante el estudio de las diferentes formas de respuesta radiológica.

Por tanto, el presente trabajo se plantea como una revisión de resultados de diferentes respuestas a QTN de tumores de mama, y evaluadas todas ellas con RM en nuestro medio, con el fin de extraer conclusiones al respecto.

2.2. FORMULACIÓN DE LAS HIPÓTESIS

Partiendo de la experiencia de la práctica clínica habitual, es evidente que la QTN es un pilar fundamental en el tratamiento del CM en sus diferentes estadios y la RM es, actualmente, el método de imagen fundamental para estudiar la respuesta al mismo.

Por otro lado, existen estudios que analizan la influencia de determinados factores de la biología específica del tumor (IHQ), así como otros dependientes del tratamiento sistémico, en la respuesta radiológica y se considera importante conocer cuáles han sido en nuestra serie de pacientes.

Asimismo, se plantea si la evaluación de la respuesta con RM se corresponde con la respuesta anatomopatológica final en esta serie de casos reclutados.

Estas razones han llevado a formular las siguientes hipótesis de trabajo:

1. La IHQ o fenotipo tumoral y ciertos tipos histopatológicos van a influir en el tipo de respuesta radiológica reflejada en la RM.
2. Se consideran factores predictivos de respuesta en RM, el tamaño tumoral, tipo de realce, cambios en la curva tras la QTN.
3. Si bien la RM es un método óptimo para la evaluación de la respuesta radiológica al tratamiento neoadyuvante, no en todos los casos se puede establecer correlación con el grado de respuesta anatomopatológica.

2.3. OBJETIVOS

1. Analizar la respuesta radiológica mediante RM de pacientes con CM sometidas a QTN y conocer las variables clínico-epidemiológicas, histológicas e IHQ que pueden relacionarse con dicha respuesta.
2. Analizar la respuesta patológica en pacientes con CM sometidas a QTN y conocer las variables clínico-epidemiológicas, histológicas e IHQ que pueden relacionarse con dicha respuesta.
3. Analizar la utilidad de las variables relacionadas con la morfología y dinámica de la RM previa a la QTN en la predicción de la respuesta radiológica y patológica.
4. Estudiar si existe concordancia entre la respuesta radiológica con RM y la respuesta patológica, en mama y axila.

03

**MATERIAL
Y MÉTODOS**

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con cáncer de mama confirmado histológicamente mediante BAG o BAV partiendo de la revisión de historias clínicas de pacientes de la Unidad de Mama del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, entre el 30 de abril de 2008 y el 28 de enero de 2016.

Como criterios de inclusión se establecieron los tumores cT2, cT3, cT4, siguiendo la clasificación TNM 8.0 (*Anexo I*), con o sin afectación axilar (N0, N1, N2, N3), tratados con QTN, sometidas a RM como prueba de evaluación de la respuesta antes y después del tratamiento, análisis IHQ del tumor y una correcta valoración anatomopatológica de la respuesta en la pieza, tras la cirugía posterior al tratamiento neoadyuvante.

3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron los siguientes:

- Tumores en estadio I, subsidiarios en principio de cirugía primaria;
- Pacientes con métastasis a distancia o diseminación del tumor;
- No constancia de la existencia de al menos dos RM, una basal previa al tratamiento y otra posterior al mismo.

3.1.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las pacientes incluidas en el protocolo de Neoadyuvancia fueron convenientemente informadas y aceptaron el tratamiento propuesto verbal y por escrito a través del consentimiento informado (Anexo II). Así mismo, todas las pacientes fueron debidamente informadas de la necesidad de realizar la RM antes y después de la QTN (Anexo III) y de la cirugía requerida tras la misma (mastectomía o cirugía conservadora, con o sin LA), (Anexos IV y V).

Además, en los casos en los que se hizo BSGC, en el Servicio de Medicina Nuclear se les administraron documentos informativos tanto de la técnica de BSGC mediante radiocoloides como de las exploraciones de Medicina Nuclear en general (Anexo VI).

La identidad de las enfermas en la matriz de datos fue codificada en todo momento y se conservó la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas.

3.2. METODOLOGÍA

3.2.1. MÉTODO DE EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PACIENTE CON CM E INCLUSIÓN EN PLAN DE QTN

En nuestro medio a todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, se realizaron las siguientes valoraciones:

-Valoración general:

- Historia médica.
- Antecedentes ginecológicos.
- Estatus menopáusico.
- Antecedentes familiares.

-Valoración del tumor primario:

- Examen físico.
- Mamografía bilateral.
- Ecografía mamaria.
- RM mamaria basal.
- Biopsia del tumor.

-Valoración de ganglios linfáticos regionales:

- PAAF/BAG si clínicamente palpables o visibles en ecografía axilar.

- BSGC en ganglios normales clínicos y/o realización del ganglio centinela, preferible realizarlo antes de la neoadyuvancia ²⁰¹⁻²⁰³.

El **diagnóstico patológico** está basado en la clasificación WHO y TNM e incluye:

-Tipo histológico.

-Grado.

-Índice proliferativo Ki 67.

-Estudio inmunohistoquímico de RE, RP, Ki 67 y estatus receptor Her-2 (realizar hibridación in situ si ++ en resultado Her-2).

Este estudio se realizó en la biopsia del tumor de las pacientes candidatas a QTN. Tumour-node-metastases (TNM) staging system for carcinoma of the breast AJCC eighth edition 2017 ([ver anexo I](#)).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

-Hemograma y bioquímica con función hepática y fosfatasa alcalina.

-Estudios radiológicos:

- Si T3, N1, N2, síntomas clínicos o presencia de alteraciones en el laboratorio sugestivas de afectación metastásica: se recomienda realizar TC tórax-abdomen, gammagrafía ósea.
- Si T4, N3 o cuando los resultados de los estudios complementarios son inconcluyentes, se recomienda realizar PET/TC.

A todo esto se añade la consulta de fertilidad en mujeres premenopáusicas para la congelación ovocitaria antes de recibir QTN, remisión a la consulta de consejo genético si cumple ciertos criterios, plan de seguimiento de CM y en pacientes con tumores HER 2+ se tiene en cuenta la monitorización cardiaca por posible toxicidad.

Una vez realizadas estas valoraciones, se incluye a la paciente en el protocolo de plan de Neoadyuvancia de la Unidad de Mama ([Anexo VII](#)).

3.2.2. MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A QTN

En todas las pacientes del estudio se evaluó la respuesta radiológica mediante RM previa y posterior al tratamiento, siguiendo los criterios RECIST 1.1^{217, 219}.

La respuesta patológica fue valorada mediante el estudio anatomopatológico de la pieza tras la cirugía realizada una vez finalizado el tratamiento con QTN. Para ello se siguieron los criterios de clasificación de Miller y Payne²⁵³. Ambos aspectos se describen a continuación.

3.2.2.1. Protocolo RM para evaluación de la respuesta

A. Datos técnicos RM

Se ha utilizado en el servicio de radiología, RM de 1,5 T (New Intera Nova, Philips Medical System, Best, The Netherlands).



Figura 3.1: RM 1,5 T (U. Mama H.C.U.V.A)

B. Valoración de Extensión locorregional de Carcinoma conocido. Pre y Post QTN

- Localizador Múltiple (axial, sagital y coronal)
- T1-T/SE. Plano Transversal
 - Incluir toda la mama y axila
 - Siempre estudiar las dos mamas
- STIR-T/SE. Plano transversal y sagital

-Incluir toda la mama y axila

- Imágenes potenciadas en difusión. Plano transversal

-Para detectar restricción de la difusión/aumento del coeficiente de difusión aparente (ADC)

-Al menos dos factores b o -1000

- T1-TEG 3D con supresión grasa. Administración intravenosa de 0,1 mmol/kg de contraste Gadolinio

-Plano transversal

-Obtener la primera serie sin contraste. Tras la inyección de contraste obtener 5 dinámicos

C. Postprocesados

- Identificación de existencia de lesiones focales: análisis de los criterios morfológicos de la lesión
- Curvas de captación de contraste
- Valoración de la restricción de la difusión y mapa de ADC

3.2.2.2. Estudio Anatomopatológico en Mama y Axila

En nuestro medio, tanto el diagnóstico inicial en el tumor primario mediante BAG o BAV, como la evaluación histopatológica en la pieza final tras la QTN, se realiza en base a unos principios y guías que se muestran en el anexo VIII, donde también se hace referencia al protocolo de detección y procesamiento del GC.

A. Respuesta Histológica

Determinación del porcentaje de reducción de células tumorales en relación con la biopsia diagnóstica previa (Grados de Miller y Payne)²⁵³.

Grado 1: Nula o mínima respuesta (similar a la biopsia previa)

Grado 2: Desaparición de hasta 30% de células neoplásicas

Grado 3: Reducción del 30 al 90%

Grado 4: Desaparición de más del 90%

Grado 5: Ausencia de tumor (puede persistir el CDIS)

B. Valoración de la axila

En la pieza de LA se realiza una disección minuciosa de los ganglios. Los ganglios disecados menores de 5 mm se incluyen en su totalidad. De los ganglios mayores de 5 mm y macroscópicamente negativos se cortan secciones transversales y se colocan en una única cápsula. Se debe especificar que corresponden los cortes a un único ganglio para no alterar el recuento final del número de ganglios estudiados. Si los ganglios son grandes y tienen infiltración macroscópica, se incluye la mitad del ganglio. Si el número es inferior a 10 se trata la grasa con un disolvente para realizar una nueva búsqueda de ganglios. De esta manera, se realiza una cuantificación del número de ganglios, indicando la presencia o no de células tumorales y cambios debidos al tratamiento sistémico. Según los criterios de Miller y Payne se establece:

Grado A: Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a QTN.

Grado B: Ganglios linfáticos positivos, sin cambios atribuibles a QTN.

Grado C: Ganglios linfáticos positivos, pero con evidencia de respuesta parcial .

Grado D: Ganglios linfáticos negativos con cambios post-QTN.

3.3. ALGORITMO DE MANEJO SEGUIDO

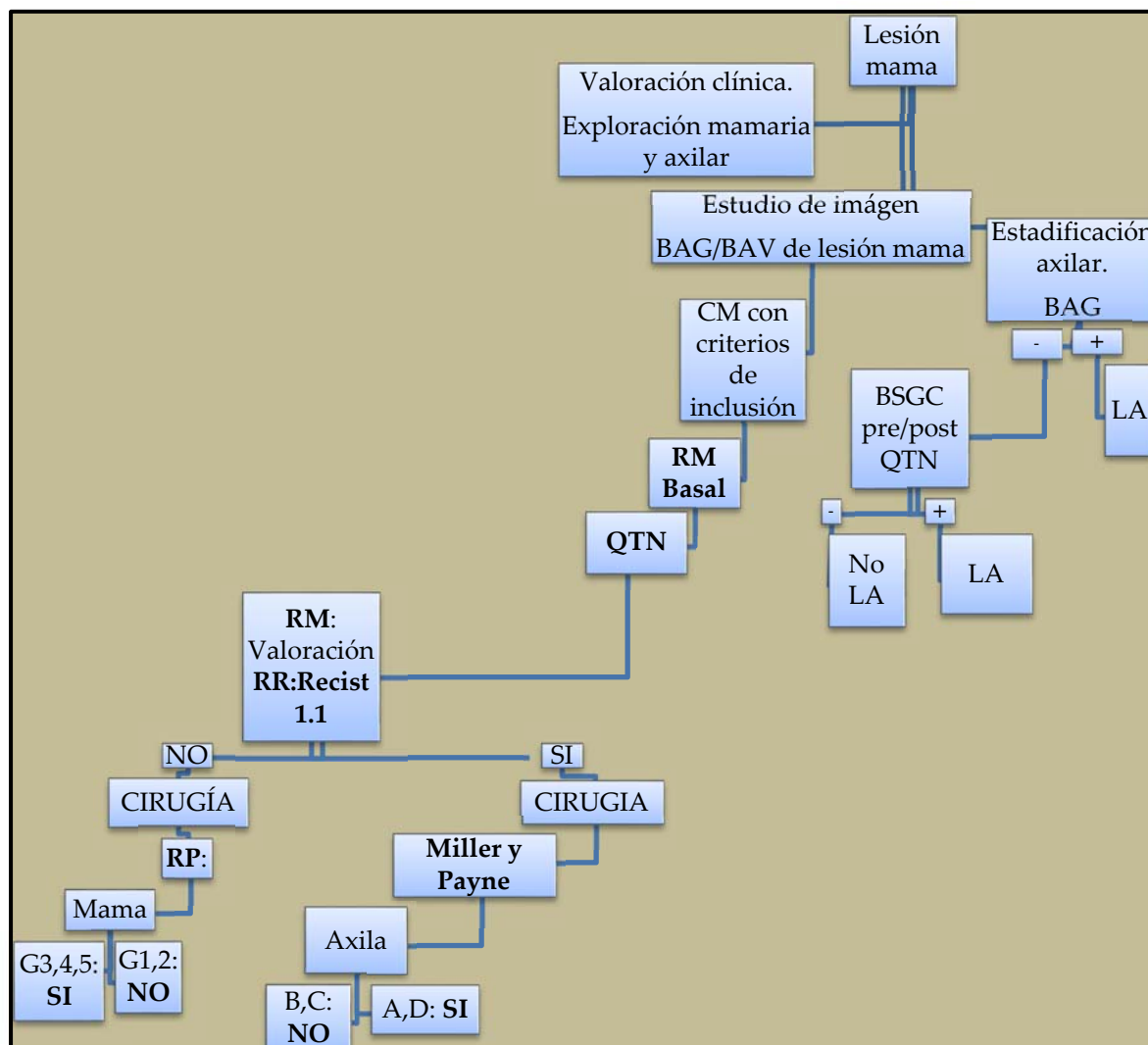


Figura 3.2: Secuencia de actuación en el manejo de las pacientes del estudio

3.4. ANÁLISIS DE LOS DATOS

3.4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio estadístico observacional transversal, descriptivo e inferencial de las pacientes con cáncer de mama del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, susceptibles de tratamiento con QTN, en las que se ha evaluado la respuesta a la misma con RM, a la vez que se ha estudiado la respuesta patológica tras la cirugía en el periodo 2008-2016.

3.4.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

3.4.2.1. Variables independientes

- Variables clínico-epidemiológicas:

- Edad en años; en el momento del diagnóstico.

- Edad de la menarquia (fecha primera regla), en años.

- Menopausia: estado menopáusico definido como ausencia de menstruación como mínimo durante un año; categorizado: "sí", "no".

- Edad de menopausia: edad, en años, de inicio de la MP.

- Gestaciones: se especifica si la paciente ha estado gestante en alguna ocasión: "sí", "no".

- Número de gestaciones (en el caso de haberlas tenido).

- Hábito fumador, categorizado en "sí" o "no".

- Lactancia materna natural, al menos de seis meses; categorizado en "sí" o "no".

- Tratamiento hormonal, bien como anticoncepción oral, en premenopáusicas, o como terapia hormonal sustitutiva, en postmenopáusicas; categorizada en "sí" o "no".

- Antecedentes familiares de primer grado para CM; categorizado en "sí" o "no".

- Antecedentes personales de CM: se especifica si la paciente ha tenido o no otra lesión tumoral en el pasado; categorizado en "sí" o "no".

- Portadoras de gen BRCA, bien sea 1 o 2 indistintamente; categorizado en "sí" o "no".

- Origen: Procedencia desde la que son enviadas a nuestro centro hospitalario; categorizada en "a demanda" (la paciente viene porque ha notado ella misma una anomalía) o "screening" (viene remitida desde programas de cribado como la AECC).

- Motivo de consulta: razón por la que viene a la unidad; categorizado en "nódulo", "retracción" o "telorragia".

- Percepción de la lesión/es: se detalla si la paciente la refiere o no como palpable; categorizada en "sí" o "no".

-Tipo de lesión en MMG; categorizada en “nódulo”, “microcalcificaciones” o “alteraciones de la estructura”.

-Tipo de lesión en ecografía; categorizada en “nódulo” o “alteraciones de la estructura”.

-Clasificación BIRADS en ambas pruebas radiológicas (MMG y Ecografía): Atendiendo a la última edición de dicha clasificación, quinta edición del año 2013 ²²⁷, actualizada posteriormente por la SERAM (Sociedad Española de Radiología Médica) que publicó una traducción de la última edición americana. Según esta se categorizan según se dispone en la tabla siguiente (tabla 3.1):

Categoría 0	→	Necesita evaluación radiológica adicional
Categoría 1	→	Negativo-normal
Categoría 2	→	Hallazgo benigno
Categoría 3	→	Hallazgo probablemente benigno (precisa seguimiento semestral durante 2 años normalmente)
Categoría 4	→	Dudoso de malignidad:(**) A- Baja sospecha (3-49%) B- Sospecha media (50-89%) C- Sospecha alta (90-94%)
Categoría 5	→	Anomalía muy indicativa de malignidad (>95%).
Categoría 6	→	Malignidad comprobada por biopsia (BAG/BAV)

Tabla 3.1: Categorías BI-RADS ²²⁷.

(**): A efectos de este estudio, las subcategorías de BIRADS 4 (A, B y C), se unifican en una sola, establecida como BIRADS 4.

- VARIABLES RELACIONADAS CON LA RM:(estas variables se evalúan dos veces; antes y tras la QTN.)

-Tamaño de la lesión en la RM: se tiene en cuenta el diámetro mayor del tumor y en caso de más de un tumor, se seleccionará el de mayor tamaño.

-Morfología de la lesión; categorizada en “redonda”, “oval”, “lobulada”, “irregular”.

-Bordes del tumor; categorizada en “regulares”, “irregulares”, “sin márgenes”.

-Realce del tumor; categorizado en “heterogéneo”, “homogéneo”, “alta señal en T2”, “no realce”.

-Realce peritumoral o realce de fondo: hace referencia al tejido circundante de la mama sana que rodea al tumor que puede aparecer aumentado en la RM. Se categoriza en “Mínimo”, “moderado” o “marcado”.

-Tipos de curva de captación: son los diferentes patrones que adopta el trazado en función de la forma de captación de contraste por parte del tumor; se categorizan en “ascendente o tipo 1”, “meseta o tipo 2” o “lavado o tipo 3”.

-Pico de máximo realce: se refiere a la zona de la curva donde se presenta más captación del contraste (gadolinio). Se trata de una variable cuantitativa que se representa con su media y desviación típica.

▪ Variables histopatológicas y estadificación:

-Número de tumores: Diferenciándose los casos con un solo tumor (“1”), de aquellos con más de uno (hasta “2” o “3” tumores), fuesen multifocales o multicéntricos indistintamente.

-Distribución tumoral; categorizada en “único” o “multifocal o multicéntrico”.

-Grado de diferenciación: se detalla si el tumor es bien, moderada o pobremente diferenciado; categorizado en “G1”, “G2”, o “G3”.

-Tipo Histológico: La forma de establecer los grupos respecto al tipo histológico no sigue un patrón homogéneo en la literatura. En este trabajo hemos seguido la utilizada más frecuentemente que incluye al “carcinoma ductal infiltrante no especial”, “carcinoma lobulillar infiltrante” y “especiales”. En esta última categoría se incluye al carcinoma tubular, mucinoso y medular típico.

-Existencia o no de necrosis asociada; se categoriza en “sí” o “no”.

-Componente in situ asociado: Se dicotomiza en dos categorías; “sí” o “no”, en función de si se asocia al carcinoma infiltrante, el componente de cdis. Por otro lado, en aquellas que lo asociaban, se mide de forma cuantitativa, mostrando la media del valor de dicha asociación junto a su desviación típica.

-Estadios clínicos (“c”) y tras neoadyuvancia (“y”): Se agrupan las categorías principales (cII, cIII, cIV) en subcategorías: “IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC” para una interpretación más detallada de los datos. En los estadios post-QTN, encontramos de forma similar las categorías principales (yI, yII, yIII, yIV) y sus subcategorías: “IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC”. Aparece otra categoría más tras la QTN y es la

“ausencia de estadio” por pRC. A efectos del análisis comparativo pre y post-QTN, se han agrupado las subcategorías en las principales correspondientes.

▪ Variables inmunohistoquímicas (IHQ):

-Receptores estrogénicos (RE), determinados mediante anticuerpos monoclonales anti-receptor de estrógeno mediante inmunohistoquímica por el método estreptavidina-biotina-peroxidasa (Dako System). Para ello, después de desparafinar e hidratar el material, se incubó con recuperador de antígeno (Dako System) por 30 minutos a 95 °C, el resto del procedimiento se siguió según la metodología estándar ²⁵⁵ y como coloración de contraste se utilizó la Hematoxilina de Harris. En su categorización, se consideró positiva la expresión de más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento ²⁵⁶.

-Receptores progesterónicos (RP), determinados mediante anticuerpos monoclonales anti-receptor de progesterona mediante inmunohistoquímica por el método estreptavidina biotina-peroxidasa (Dako System). Para ello, después de desparafinar e hidratar el material, se incubó con recuperador de antígeno (Dako System) por 30 minutos a 95 °C, el resto del procedimiento se siguió según la metodología estándar ²⁵⁷ y como coloración de contraste se utilizó la Hematoxilina de Harris. En su categorización se consideró positiva la expresión de más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento ²⁵⁸.

-HER 2 Neu: En nuestro medio se determina la proteína Her 2 mediante el test Dako al igual que para los receptores de estrógenos y progesterona. Se ha considerado positiva la sobreexpresión definida por +++ y los casos ++ con positividad en la técnica CISH ^{257,258}.

-Ki 67: En la determinación IHQ de este antígeno se utilizó el anticuerpo monoclonal MIB-1(Laboratorios Immunotech, Marseille, France) que reconoce un antígeno nuclear relacionado con la proliferación celular (fases G1, S, G2, M). La determinación IHQ se efectuó en muestras fijadas en formalina y embebidas en parafina, siguiendo los pasos descritos para el procedimiento del complejo avidina-biotina peroxidasa (Dako system), con anticuerpo purificado diluido en 1:100 incubado con las láminas durante 60 minutos. En la categorización del mismo se considera positiva la expresión de más del 14% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.

-Inmunofenotipos: Definidos según los criterios del consenso de St.Gallen 2015 ⁸⁷, en los que se consideraron como **Luminales A**, los casos con expresión de RE y/o RP positivo, HER 2 negativo y Ki 67<20%, **Luminales B**, los casos con expresión de RE y/o RP positivos, HER 2negativo y Ki 67>o= 20%, **Luminal-HER**, los casos con

RE y/o RP positivos y HER 2 positivo, **HER**, los casos con RE y RP negativos, HER 2 positivo y **TN**, los casos con RE,RP Y HER 2 negativos.

▪ Variables relacionadas con el tratamiento recibido:

-Tipos de QTN administrada: Se han categorizado los siguientes tratamientos; **AC** (antraciclinas x4 ciclos), **AC (x4)+T** (paclitaxel 80 mgr/m2/semana x 12 semanas), **Taxanos** (docetaxel 100mgr/m2/3semanas x4 ciclos o paclitaxel 80 mgr/m2/semana x12 semanas), y **Especiales** (tratamiento con Eribulina cuando se fracasó en al menos un ciclo con antraciclinas o taxanos ,o ensayo Cleopatra , utilizando trastuzumab y pertuzumab junto a taxanos en tumores HER 2+)^{186,187}.

-Tratamiento quirúrgico tras la QTN: Según el tipo de respuesta, y la relación tumor/ mama, se ofreció a las pacientes el tratamiento con CC o bien MRM, dicotomizando esta variable en estas dos categorías.

-Reconstrucción inmediata; categorizada en “si” o “no”, en función de su realización.

-Terapia Hormonal Adyuvante; en los casos de pacientes con RH positivos y categorizada en “si” o “no”. No se ha diferenciado si el tratamiento fue con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, incluyendo indistintamente a cualquiera de los dos.

▪ Aspectos relacionados con la BSGC:

-En las pacientes del estudio con axila ecográfica y clínicamente negativa o que tras BAG de adenopatías sospechosas, estas dieron resultado negativo, fueron seleccionadas para realizar BSGC. Se representa como “si” o “no”, en función de si fue realizada o no.

-Se diferencia, en las que se hizo BSGC, si fue “positivo” o “negativo” y si fue “pre-QTN” o “post-QTN”, atendiendo a lo publicado al respecto ²⁰¹⁻²⁰³. A todas las enfermas se les dio el consentimiento informado verbal y por escrito en estos casos (Anexo VI).

3.4.2.2. Variables dependientes

▪ Respuesta Radiológica (RR):

Como se ha indicado más arriba al describir la metodología, la respuesta radiológica fue valorada mediante RM previa y posterior al tratamiento neoadyuvante siguiendo los criterios RECIST 1.1, que son los utilizados en nuestro medio ²¹⁷. Se evaluó conjuntamente la respuesta en la mama y en la axila pues la nomenclatura no hace diferencias entre ambas zonas ni en todas las pacientes se especifica de forma explícita, a diferencia de la respuesta patológica donde se valora mama y axila por separado como dos respuestas independientes. Se agruparon las pacientes en función de la RR de la siguiente forma:

- “No respuesta”: La imagen y el volumen tumoral en RM tras QTN no experimentan variaciones con respecto a las imágenes previas a la misma.
- “Respuesta parcial menor”: Hay una reducción de volumen tumoral <50%, al comparar las dos RM tras el tratamiento.
- “Respuesta parcial mayor”: El volumen y tamaño tumorales disminuyen >50% cuando comparamos las dos RM.
- “Respuesta radiológica completa (rRC)”: No existe evidencia de tumor en la imagen de RM tras la QTN.

A efectos de análisis estadístico, se agruparon las respuestas de forma dicotómica en 2 categorías:

- No respuesta y respuesta parcial menor= “No Respuesta”.
- Respuesta parcial mayor y rRC= “Respuesta”.

▪ Respuesta Patológica (RP):

Se consideró RP aquella valorada mediante estudio Histopatológico completo de la pieza quirúrgica obtenida de la cirugía de mama y axila correspondiente, posterior al tratamiento neoadyuvante, siguiendo los criterios de la clasificación de Miller y Payne ²⁵³, que considera 5 grados de respuesta en la mama (1, 2, 3, 4, 5) y 4 grados (A, B, C, D) de respuesta en la axila, descritos anteriormente en el apartado de metodología.

A efectos de análisis estadístico, en la mama se agruparon las respuestas de forma dicotómica en dos categorías:

- Grados 1 y 2 de Miller y Payne, se categorizaron como “No Respuesta”
- Grados 3, 4 y 5 de Miller y Payne, se categorizaron como “Respuesta”

A efectos de análisis estadístico, en la axila se agruparon las respuestas de forma dicotómica en dos categorías:

- Grados B y C de Miller y Payne, se categorizaron como “No Respuesta”
- Grados A y D de Miller y Payne, se categorizaron como “Respuesta”

3.4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencia y porcentaje relativo en la población. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación típica estándar (DE).

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas mediante tablas de contingencia con el test de X^2 de Pearson o estadístico exacto de Fisher (en el caso de que al menos uno de los valores esperados fuese menor de 5). En las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, para la comparación de las medias de muestras independientes se ha utilizado la prueba de la T de Student.

Se ha realizado análisis univariante, multivariante (mediante análisis discriminante y regresión lineal), y modelos de regresión logística en 5 pasos, siendo las variables dependientes, las respuestas radiológica y patológica en mama y axila. Las variables independientes fueron las que resultaron significativas en el análisis univariante. Los resultados se presentan con la OR, su intervalo de confianza del 95% y el nivel de significación (p).

Además, se ha realizado un análisis de concordancia entre las variables dependientes, es decir, entre las diferentes respuestas, mediante el coeficiente de correlación de Karl Pearson, para así establecer el grado, fortaleza y sentido de la asociación entre las mismas.

Este coeficiente de Pearson (“r”) se mide en una escala de 0 a 1. Un valor de “0” indica que no hay ninguna relación lineal entre las variables. Un valor de “1” o “-1” indica, respectivamente, una correlación positiva perfecta o negativa perfecta entre dos variables. Normalmente, el valor se ubica entre 0 y 1 o entre 0 y -1.

Para la realización de los cálculos se empleó el paquete de programas estadísticos SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versión 19).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

04

RESULTADOS

RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA SERIE

La población estudiada, considerando los criterios expuestos en el apartado material y métodos, incluyó 63 pacientes, todas ellas de sexo femenino y con diagnóstico de carcinoma infiltrante mamario. Algunas de ellas asociaban componente de carcinoma in situ en diferente grado, factor que se estudió como una de las variables independientes relacionadas.

En relación a cada una de las variables estudiadas se muestran los siguientes resultados:

4.1.1. ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICOS

La media de edad de las pacientes del estudio fue de 46 años con una DT de 8,2, siendo la más joven de 32 años y la mayor de 69 años. En la tabla siguiente se muestran los datos de las variables cuantitativas relacionadas con la edad.

	Media+/- Dt	Rango
Edad	46,4+/- 8,2	32-69
Edad MQ	12+/- 1,1	10-15
Edad MP	48,3+/- 3,4	42-54
Edad 1ª Gestación	29,1+/- 3,4	20-37
Nº de Gestaciones	2 +/- 1,1	0-6

Tabla 4.1: Distribución en relación a variables cuantitativas relacionadas con la edad.

La tabla 4.2 muestra la distribución de frecuencias de las variables cualitativas relacionadas con los aspectos clínicos de las pacientes de la serie. La mayoría de las pacientes son premenopaúsicas (74,6%), dato que está de acuerdo con la media de edad joven del estudio (46 años). De todos los aspectos cabe resaltar que más del doble de ellas tenían hijos, no eran fumadoras ni presentaban antecedentes familiares con CM. La inmensa mayoría, consultaron a demanda por nódulo palpable que resulta ser también la

lesión más frecuentemente encontrada en las técnicas de imagen convencionales, frente a otras como microcalcificaciones o alteraciones de la estructura.

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICOS	Frecuencia	Porcentaje
MP: -NO	47	74,6
-SI	16	25,4
Gestaciones: -NO	19	30,2
-SI	44	69,8
Tabaquismo: -NO	42	66,7
- SI	21	33,3
Lactancia: -NO	28	44,4
-SI	35	55,6
Achos/ Ths: -NO	46	73
-SI	17	27
AF 1er Grado: -NO	44	69,8
-SI	19	30,2
AP CM: -NO	60	95,2
- SI	3	4,8
BRCA: -NO	56	88,9
-SI	7	11,1
ORIGEN: -Demanda	53	84,1
-Screenig	10	15,9
LESIÓN: -Nódulo	52	82,5
-Retracción	10	15,9
-Telorragia	1	1,6
PALPABLE: -NO	4	6,3
- SI	59	93,7
Lesión MMG: -Nódulo	39	61,9
-Microcalcificaciones	15	23,8
-Alteraciones estructura	9	14,3
Lesión ECO: -Nódulo	48	76,2
-Alteraciones estructura	15	23,8
BIRADS MMG: -3	2	3,2
-4	25	39,7
-5	36	57,1
BIRADS ECO: -4	26	41,3
-5	37	58,7
Total	63	100,0

Tabla 4.2: Frecuencia de distribución de variables cualitativas clinico-epidemiológicas.

4.1.2. ASPECTOS RELACIONADOS CON LA RM ANTES Y DESPUÉS DE QTN

En cuanto a la valoración de los datos encontrados en la RM, observamos que tanto en la RM basal como en la realizada tras la QTN, priman las lesiones irregulares (61%, 9% y 68, 3% respectivamente) de bordes imprecisos (79,4%/ 76,2%). Las curvas dinámicas son sobre todo tipo 2 y3 en la RM basal, frente al tipo 1 y 2 en la RM posterior al tratamiento (picos de máximo realce en tablas 4.5 y 4.6) y el realce tumoral previo al tratamiento fue intenso y heterogéneo en la mayoría de los casos; sin embargo tras la QTN se observó más variabilidad entre los tipos de realce, aunque el realce heterogéneo e irregular continuó siendo el más frecuente (44%).

La tablas 4.3 y 4.4 muestran estos aspectos relacionados con la RM:

RM PREVIA A QTN	Frecuencia	Porcentaje
MORFOLOGÍA: -Redonda	10	15,9
-Oval	4	6,3
-Lobulada	10	15,9
-Irregular	39	61,9
BORDES: -Regulares	10	15,9
-Irregulares	50	79,4
-No bordes	3	4,8
CURVA:		
-Ascendente	2	3,2
-Meseta	27	42,9
-Lavado	34	54
REALCE PERITUMORAL: -Mínimo	1	1,6
-Moderado	3	4,8
-Marcado	59	93,7
REALCE INTERNO TUMOR: -Heterogéneo	21	33,3
-Homogéneo	6	9,5
-Alta señal T2	27	42,9
-No realce	9	14,3
Total	63	100,0

Tabla 4.3: Aspectos relacionados con el tumor en RM previa a QTN.

RM POSTERIOR A QTN	Frecuencia	Porcentaje
MORFOLOGÍA: -Redonda	1	1,6
-Oval	4	6,3
-Lobulada	5	7,9
-Irregular	43	68,3
-Desaparición	10	15,9
BORDES: -Regulares	2	3,2
-Irregulares	48	76,2
-No bordes	13	20,7
CURVA: -Ascendente	30	47,6
-Meseta	22	34,9
-Lavado	6	9,5
-No curva	5	7,9
REALCE		
PERITUMORAL: -Mínimo	14	22,2
-Moderado	22	34,9
-Marcado	22	34,9
-No realce	5	7,9
REALE INTERNO		
TUMOR: -Heterogéneo	28	44,4
-Homogéneo	14	22,2
-Alta señal T2	6	9,5
-No realce	15	23,8
Total	63	100,0

Tabla 4.4: Aspectos relacionados con el tumor en RM post QTN.

En cuanto al tamaño tumoral medio encontrado en la RM previa al tratamiento neoadyuvante fue de 4 cm (DT +/- 1,8), frente a 2 cms (DT +/- 1,8) tras el mismo. (Tablas 4.5 y 4.6)

	Media+/- DT	Rango
TAMAÑO	4 +/-1,8	2-8
PICO MÁX REALCE	140,62 +/-38,8	75-227,29

Tabla 4.5: Tamaño y máximo realce tumoral en RM previa QTN.

	Media+/-DT	Rango
TAMAÑO	2 +/-1,8	0-7
PICO MAX REALCE	129,45 +/-37,42	75,2-203,32

Tabla 4.6: Tamaño y máximo realce tumoral en RM tras QTN.

4.1.3. ASPECTOS RELACIONADOS CON LA H-P Y ESTADIFICACIÓN DEL TUMOR

En relación con las características histopatológicas de los distintos tumores de mama estudiados encontramos que:

- La mayoría de enfermas (63%) presentaban un único tumor (gráfico 4.3), de la variante histopatológica CDI (82%) (gráfico 4.2), G3 (62%) (gráfico 4.1) y en estadios II y III.

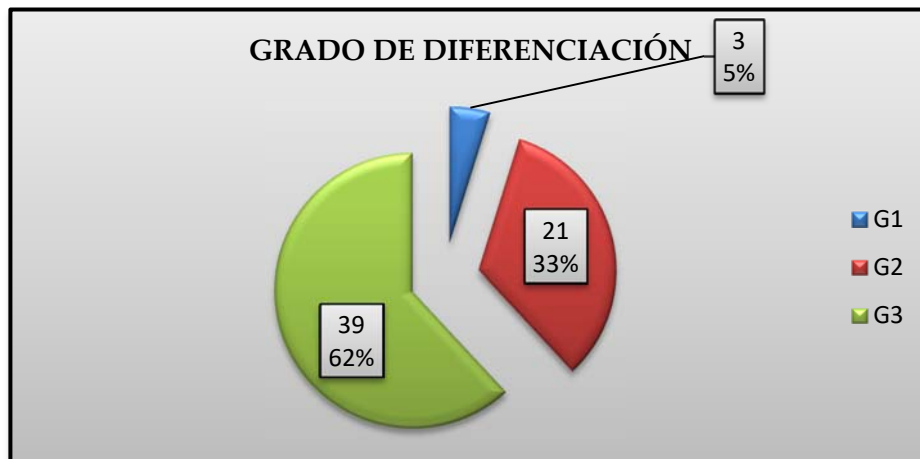


Gráfico 4.1: Distribución de CM según grado de diferenciación H-P.

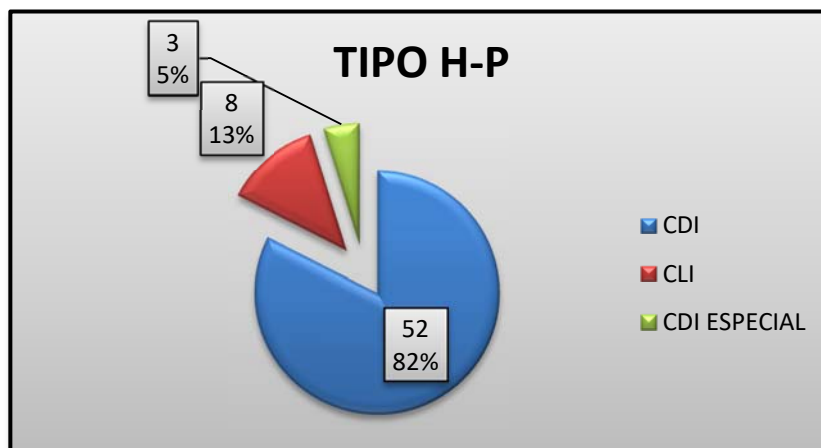


Gráfico 4.2: Tipos histológicos de carcinomas.

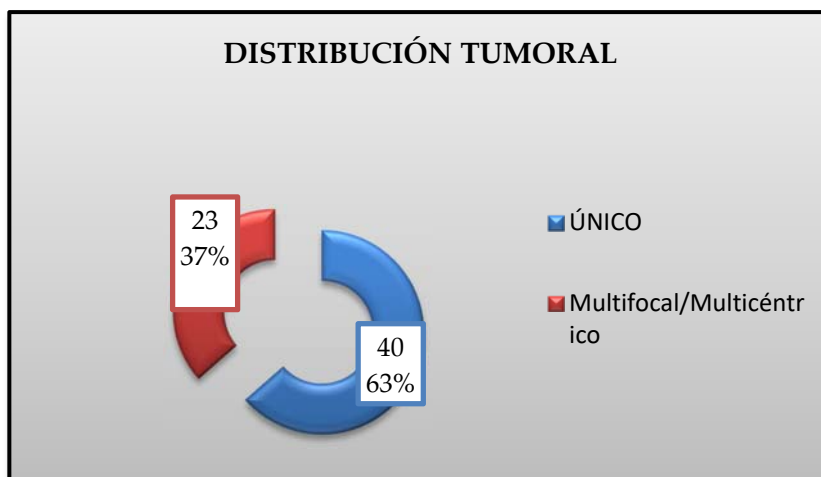


Gráfico 4.3: Distribución tumoral de los tumores mamarios del estudio.

- Como refleja el gráfico 4.4, el número de tumores encontrado en la mayoría de los casos fue de uno (65,1%), seguido en frecuencia por pacientes que presentaron dos (23,8%) o tres tumores (11,1%).

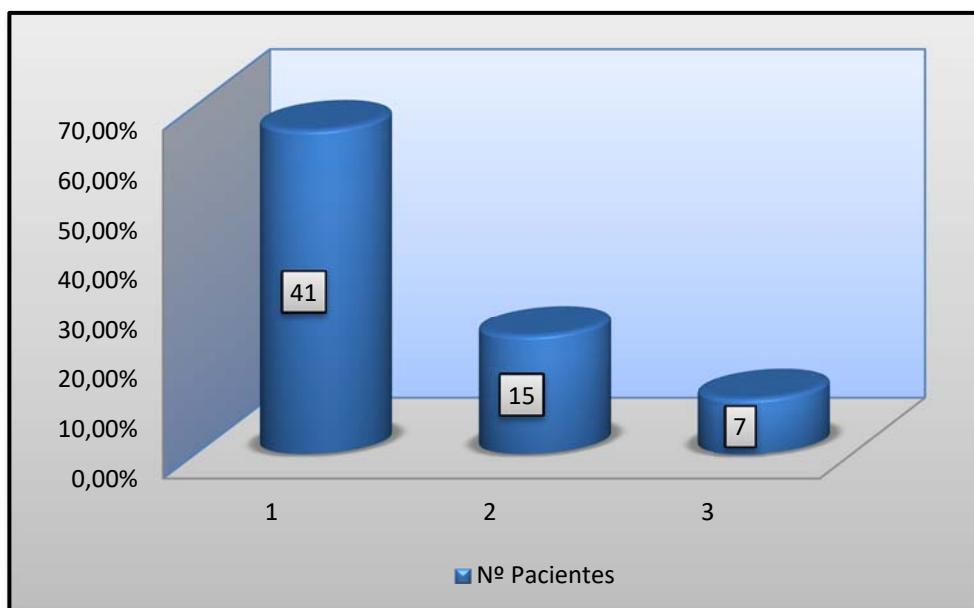


Gráfico 4.4: Proporción de número de tumores presentados por las pacientes.

- Algo más de la mitad de las pacientes (52,4%), asociaba CDIS, con un valor medio del 16,2% (DT: +/-23,1) y rango (0-90). (Gráfico 4.5)
- La necrosis tumoral estaba presente en casi la mitad de los casos (49,2%), como se muestra en el gráfico 4.6.

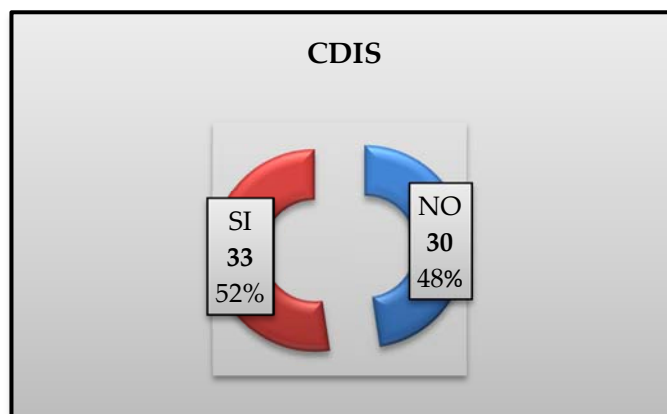


Gráfico 4.5: Grado de asociación de CDIS en el estudio.

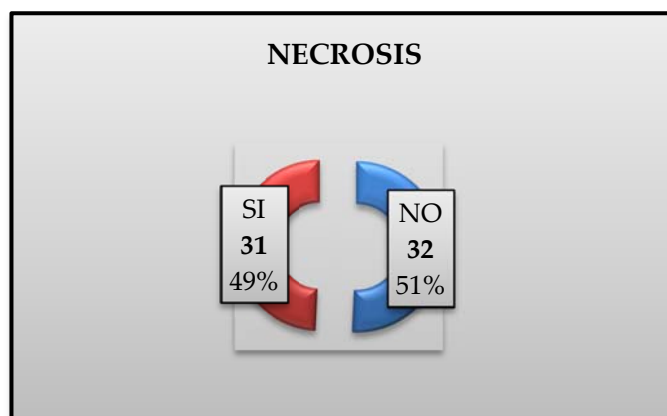


Gráfico 4.6: Asociación de necrosis en el tumor.

- El estadio tumoral predominante antes y después de la QTN fue el II (58,7%, correspondiente a 37 pacientes del estudio, y 41,2%, 26 pacientes respectivamente) aunque la proporción observada en los estadios II y III tras la QTN fue menor debido a 14 pRC que se correspondieron con el 22,2% de los casos estudiados. En los gráficos 4.7 y 4.8 se muestran las distribuciones por estadios antes y después del tratamiento con QTN.

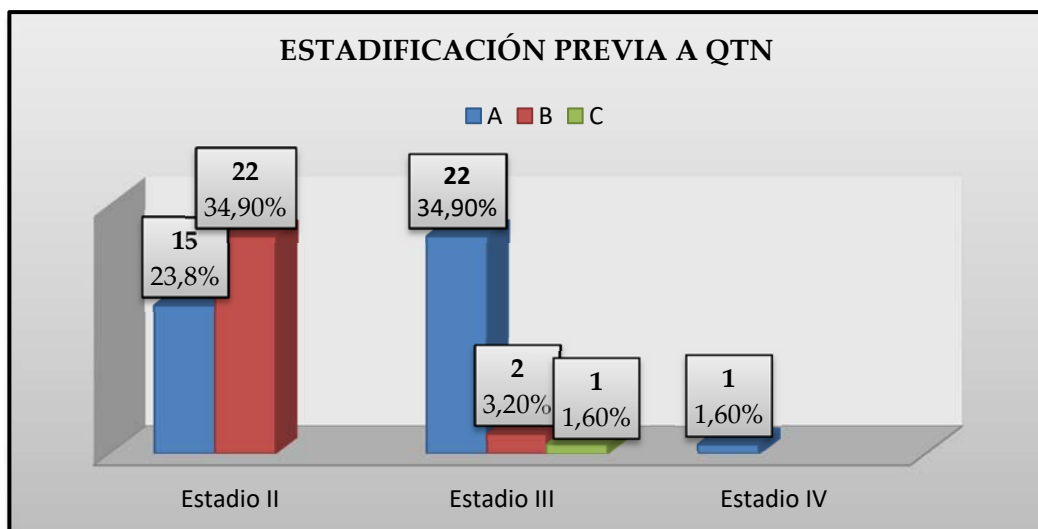


Gráfico 4.7: Distribución por estadios antes del tratamiento con QTN.

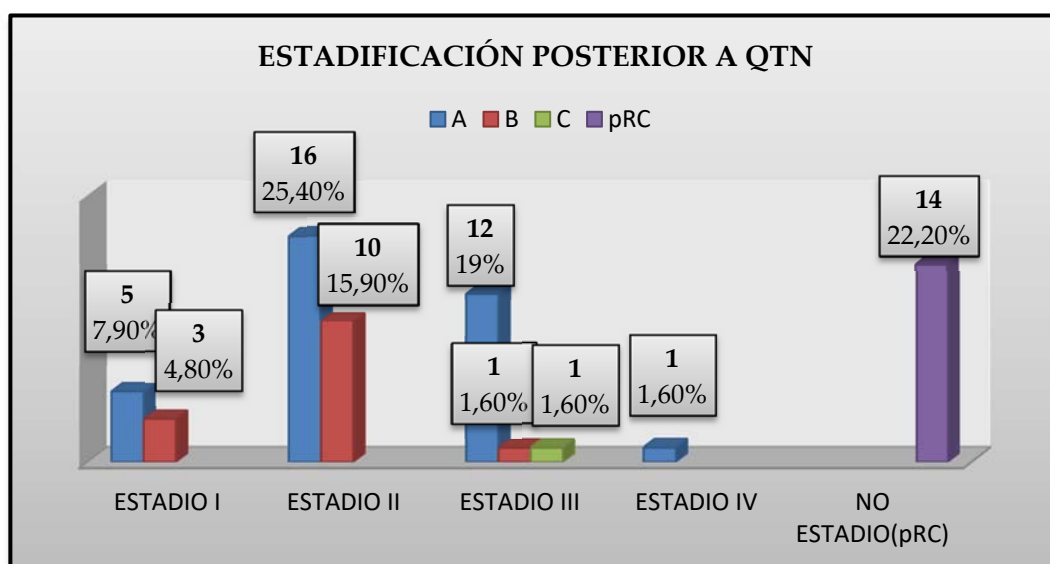


Gráfico 4.8: Distribución por estadios tras el tratamiento con QTN.

El gráfico 4.9 muestra de forma global y agrupada (simplificando los subestadios a los generales) ambas estadificaciones para así establecer un estudio comparativo a primera vista de la evolución de cambio tras el tratamiento neoadyuvante. Tras la administración del tratamiento con QTN, aparecen los tumores en estadio I (12,60%, 8 pacientes), y se aprecia la desaparición del tumor por pRC en un 22,2% de los casos, en 14 pacientes). Estas 22 pacientes (34,9%) se encontraban antes del tratamiento en estadios II o III.

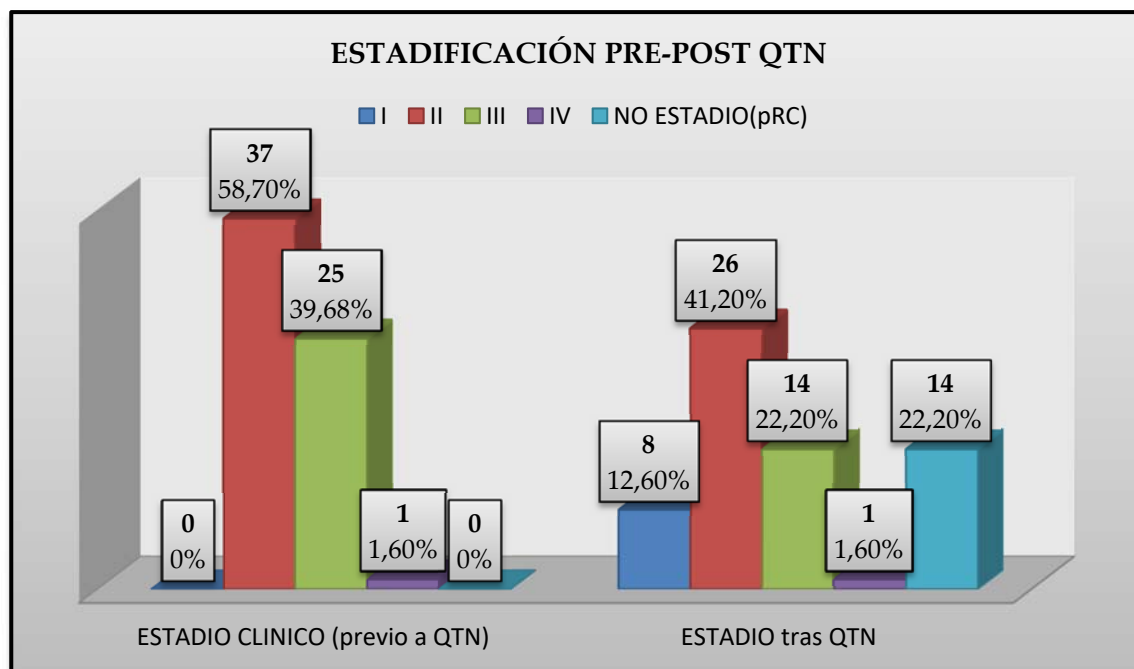


Gráfico 4.9: Distribución comparativa por estadios de los tumores antes y después del tratamiento neoadyuvante.

4.1.4. INMUNOHISTOQUÍMICA

En relación con los receptores hormonales, el 76,1% de las pacientes presentó positividad de receptores hormonales para estrógenos y/o progesterona, mientras que en el 23,8% ambos fueron negativos.

La media de expresión de los RE fue de 44,7 (rango, 0-98) y de los RP de 34,9 (rango, 0-98). En cuanto al HER-2 fue negativo en 45 pacientes (71,4%), y positivo en 18 (28,6%).

Respecto al índice de proliferación Ki-67, en 19 (30,2%) estuvo por debajo de 14%, y en 44 (69,8%) fue superior a este punto de corte. La media del valor de su expresión fue de 37,2 (rango, 0-88).

En el gráfico siguiente se muestra la distribución en porcentaje de los receptores hormonales, Ki 67 y HER-2 en las pacientes de la serie.

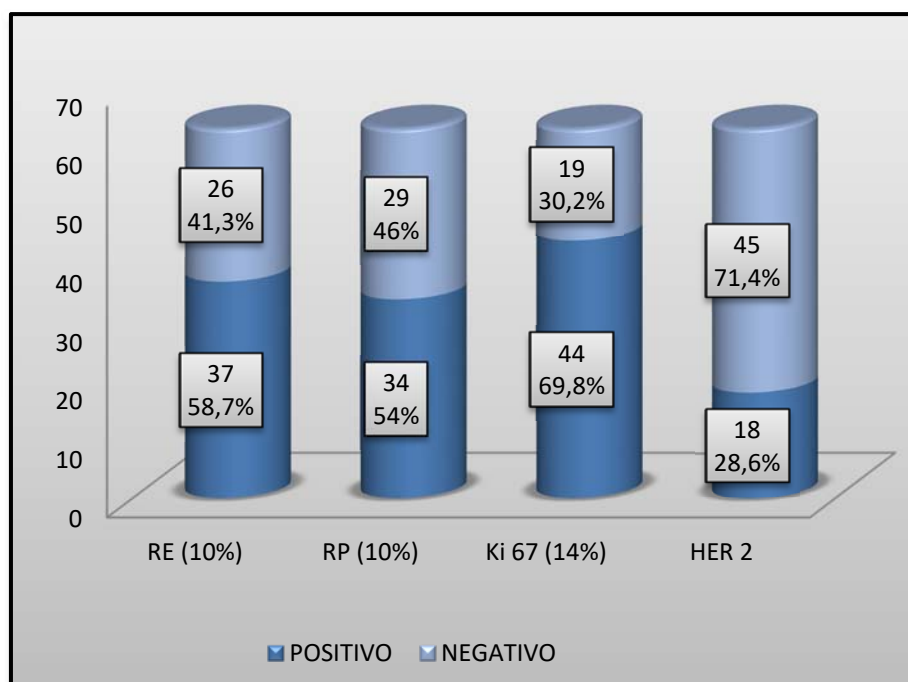


Gráfico 4.10: Expresión de RH, Ki-67 y HER-2 en los tumores de mama.

En relación al fenotipo molecular encontramos que en nuestra serie de pacientes, 15 presentaban tumores Luminales A (23,8%), 15 eran Luminales B (23,8%), Luminales-HERNeu 8 (12,6%), HERNeu 10 (15,8%) y presentaron fenotipo basal o triple negativo otras 15 (23,8%). En la tabla 4.7 se reflejan estos datos.

Fenotipo molecular	Carcinoma de mama	Infiltrantes
	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	15	23,8
Luminal B	15	23,8
Luminal -HERNeu	8	12,6
HERNeu	10	15,8
TN	15	23,8
Total	63	100,0

Tabla 4.7: Distribución del fenotipo molecular en carcinomas infiltrantes según las recomendaciones del Consenso Internacional de Expertos de St.Gallen de 2015.

4.1.5. TRATAMIENTOS RECIBIDOS

En relación a la QTN administrada, encontramos cuatro tipos de regímenes de tratamiento, destacando la combinación de AC+T (73% de las pacientes), coincidiendo con el tratamiento estándar suministrado en neoadyuvancia. Tan sólo una paciente recibió antraciclinas como único tratamiento, y 10 (15,8%) solo recibieron taxanos. Seis de las pacientes del estudio (9,5%) recibieron tratamientos especiales de neoadyuvancia descritos en el capítulo anterior (material y métodos). En el gráfico 4.11 se presenta un diagrama sectorial de frecuencias reflejando estos tratamientos.

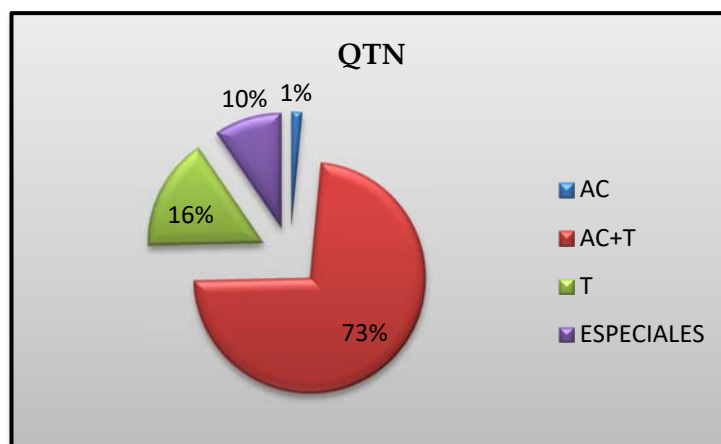


Gráfico 4.11: Distribución según regímenes de QTN recibida.

En relación a las pacientes con tumores HER-2, todas ellas menos una, recibieron tratamiento con trastuzumab en neoadyuvancia (27%, 17 pacientes). Esta paciente que no lo recibió fue por causa de toxicidad al mismo. El gráfico siguiente muestra esta distribución:

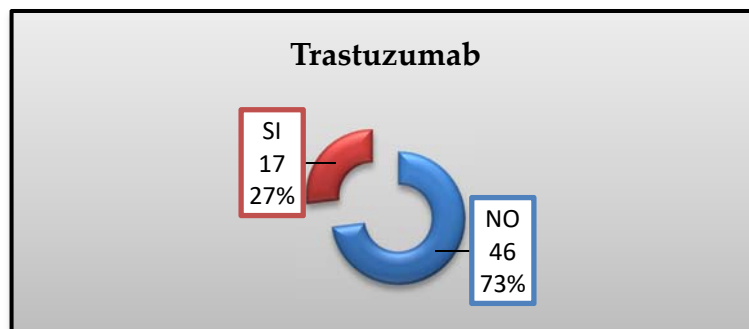


Gráfico 4.12: Proporción de pacientes tratadas con trastuzumab.

En cuanto al tratamiento quirúrgico que se realizó a las pacientes tras la QTN fue la cirugía conservadora (CC) con o sin linfadenectomía axilar y la mastectomía radical modificada (MRM). En la mayoría (71,4%) se realizó esta última, un total de 45 enfermas y a 18 pacientes se les realizó CC (28,6%).

La reconstrucción inmediata se realizó en 8 casos (12,7% de las pacientes) y todas ellas fueron tratadas con MRM. El gráfico siguiente muestra estos datos.

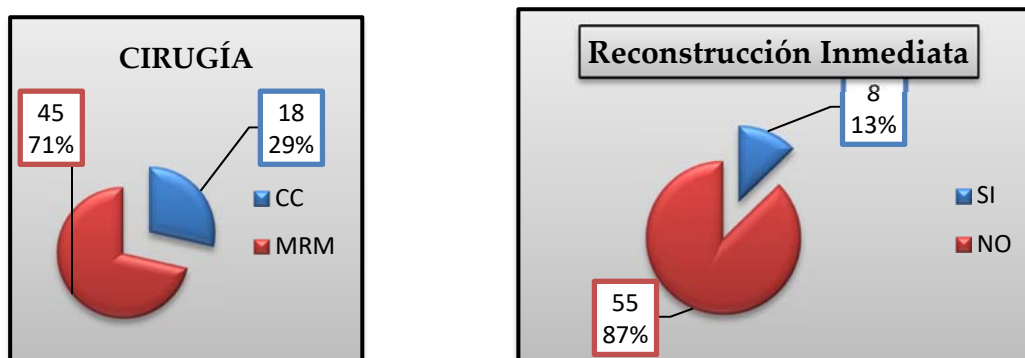


Gráfico 4.13: Tratamiento quirúrgico de los tumores de mama tras la QTN.

En cuanto a la técnica de la BSGC, se realizó en 19 de las 63 pacientes del estudio (30,2%), de las cuales 6 fueron con resultado positivo (31,6%).

De esas 19 pacientes a las que se les realizó BSGC, a 10 se les hizo antes de la QTN (52,6%) y a 9 post-QTN (47,4%).

Del total de nuestras pacientes, de forma global, 38 tuvieron afectación axilar (60,3%) y 25 de ellas presentaron axila negativa (39,7%). La tabla 4.8 refleja los datos relacionados con la BSGC.

Evaluación de axila	Frecuencia	Porcentaje
BSGC: -NO	44	69,8
-SI	19	30,2
BSCG:-POSITIVO	6	31,6
-NEGATIVO	13	68,4
BSGC:-PRE QTN	10	52,6
-POST QTN	9	47,4
AFECTACIÓN		
AXILAR: -NO	25	39,7
-SI	38	60,3
Total	63	100,0

Tabla 4.8: Evaluación axilar y BSGC

Respecto a la terapia hormonal que asociaron parte de las pacientes, es importante especificar que esta se administró en adyuvancia en los tumores con RH positivos, tras el tratamiento neoadyuvante y la cirugía.

Del total de las pacientes, 36 llevaron estos tratamientos (57,1%) y 27 no lo hicieron (42,9%). Se muestran los datos en el gráfico siguiente:

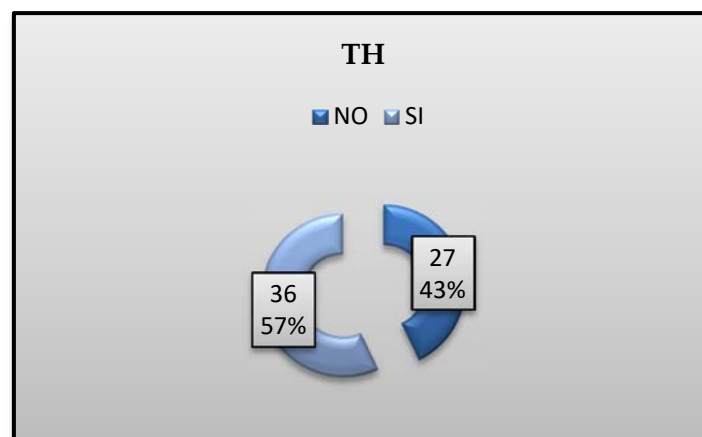


Gráfico 4.14: Distribución de pacientes con TH adyuvante.

4.1.6. RESPUESTA (RR y RP) a la QTN

En cuanto a la respuesta de las pacientes a la QTN, radiológicamente, 3 de ellas (4,8%) no presentaron respuesta, 27 (42,8%) tuvieron una respuesta parcial menor en la RM, 25 (39,7%) presentaron una respuesta parcial mayor y 8 (12,7%) tuvieron respuesta radiológica completa según los criterios RECIST 1.1 anteriormente comentados.

La forma de respuesta radiológica fue concéntrica en 2/3 partes de las pacientes (74,6%). Lo hicieron de forma fragmentada un 20,6% y de forma mixta tan solo un 4,8% de los casos.

En la valoración de la RP en la mama, más de la mitad de las pacientes (40), presentaron respuesta (G3, G4 y G5, Miller y Payne) (63,5%), frente a un 36,5% (23) que no lo hicieron (G1 y G2, Miller y Payne).

En la respuesta patológica axilar, el 42,9% de las pacientes del estudio no presentaron respuesta (B y C, Miller y Payne) frente al 57,1% que si lo hicieron (A y D, Miller y Payne). La tabla siguiente muestra lo anteriormente referido.

Distribución en función de	las respuestas	
	Frecuencia	Porcentaje
RR: -No respuesta	3	4,8
-R.parcial menor	27	42,8
-R.parcial mayor	25	39,7
-rRC	8	12,7
Forma de respuesta		
Radiológica: -Concéntrica	47	74,6
-Fragmentada	13	20,6
-Mixta	3	4,8
RP MAMA: -NO	23	36,5
-SI	40	63,5
RP AXILA: -NO	27	42,9
-SI	36	57,1
Total	63	100,0

Tabla 4.9: Distribución en función de la respuesta (RR y RP) de los tumores según clasificación de Miller y Payne y Recist 1.1.

4.1.7. PUNTOS DESTACABLES DE INTERÉS

- La media de edad fue de 46 años.
- El 69,8% de las pacientes habían tenido gestaciones previas, con un número medio de 2 hijos, siendo la edad media de la primera de ellas 29 años.
- El motivo de consulta más frecuente fue el nódulo palpable en un 93,7% de los casos.
- En la MMG y Ecografía, el hallazgo más repetido fue el de nódulo (61,9% y 76,2% respectivamente).
- Las lesiones observadas en RM tenían una morfología irregular en su mayoría frente a las formas redondeadas o lobuladas. Esto se observó tanto en la RM basal como en la posterior al tratamiento.
- La curva cinética predominante en RM basal fue la tipo 3 (54%) frente a la tipo 1 (47,6%) en la RM posterior a la QTN.
- El realce tumoral mostraba una alta señal de intensidad en T2 en la RM basal (42,9%) frente a realces heterogéneos (44,4%) tras la QTN.
- La media de disminución en el tamaño tumoral observado en la RM fue de 2 cm con una DT de 1,8 (4 cm previo a QTN y 2 cm tras la misma).
- El tipo histológico predominante fue el CDI, G3, de distribución única y en estadios II y III.
- La mayoría de las pacientes presentaban positividad para RH (76,1%).
- En el estudio, aproximadamente la mitad (30) de las pacientes presentaron fenotipo tumoral Luminal (A y B), 15 pacientes eran TN, y 18 de ellas HER 2 neu positivo.
- En tratamiento neoadyuvante recibido en casi todos los casos fue AC+T (73%). Se añadió trastuzumab en el 27% de los casos que presentaban HER 2 +.
- El tipo de cirugía que primó en el tratamiento tras la QTN fue la MRM (71,4%) y sin reconstrucción inmediata (87%).
- La técnica de BSGC se realizó en 19 casos, la mayoría antes de QTN, resultando positivo en un 31,6% de los casos. En la mayor parte de enfermas encontramos afectación axilar de forma global en un 60,3%.
- Del total de las pacientes del estudio, 40 pacientes (63,5%) tuvieron RP en la mama, hubo 14 casos con pRC (22,2%) en la mama y axila, 36 tuvieron RPA (57,2%). La rRC se dio en 8 casos (12,7%).

4.2. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA SERIE CON RESPECTO A LA RR EN MAMA Y AXILA

4.2.1. PORCENTAJE GLOBAL DE RESPUESTA

De las 63 pacientes del estudio se ha estudiado la RR en todas ellas con sus respectivos estudios de RM antes y después de la QTN, obteniendo un porcentaje total de respuesta de un 52,4% (33 pacientes) y un 47,6% (30 pacientes) de no respuesta (tabla 4.10). En la tabla 4.11 se muestra la respuesta radiológica de las pacientes en las 4 categorías iniciales, previas a la dicotomización de las mismas.

RR	Frecuencia	Porcentaje
Si	33	52,4
No	30	47,6
Total	63	100,0

Tabla 4.10: Tasa y porcentaje de RR global (2 categorías).

RR	Frecuencia	Porcentaje
No respuesta	3	4,8
R parcial menor	27	42,8
R parcial mayor	25	39,7
rRC	8	12,7
Total	63	100,0

Tabla 4.11: Tasa y porcentaje de RR global (4 categorías).

4.2.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RR

4.2.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se analizaron todo el conjunto de variables; clínico-epidemiológicas, radiológicas (RM), histopatológicas y estadificación, inmunohistoquímicas, tratamiento administrado, BSGC y su asociación o influencia con la RR.

- Aspectos clínico-epidemiológicos:

- **Edad**

No se encontraron diferencias con respecto a la variable edad; ya que la media de esta fue prácticamente la misma en los dos grupos (46,6 y 46,3 años, en no respondedoras y respondedoras respectivamente) (IC 95%: 0%-4,5%). En cuanto a la

edad de la MQ, en el grupo de no respondedoras fue de 11,9 años y en el grupo de las que presentaron respuesta de 12,2 años (IC 95%:0%-0,2%) siendo esta diferencia no significativa. Como se puede ver en la siguiente tabla, ocurre lo mismo con la edad de MP, y edad de la primera gestación, donde el valor medio no cambia entre los grupos.

Edad	No RR Media+/- Dt IC (95%)	Si RR Media+/-Dt IC (95%)	p
Edad(n=63)	46,6 +/- 8,7 (0-4,5)	46,3+/- 7,9(0-4,5)	0,876
Edad MQ(n=63)	11,9+/-1,1(0-0,2)	12,2+/-1,1(0-0,2)	0,243
Edad MP(n=63)	47,5+/-2,6 (0-2,4)	48,8+/-3,9 (0-2,2)	0,442
Edad 1ªGestación(n=44/63)	28,4+/-3 (0-0,6)	29,8+/-3,7 (0-0,6)	0,182
Total(n=63)	30 (47,6%)	33 (52,4%)	

Tabla 4.12: Media de edad en función de la respuesta radiológica.

- **Menopausia**

En cuanto esta variable, observamos que el porcentaje de respuesta radiológica fue un 5,2% mayor en el grupo de pacientes menopáusicas que en el de no menopáusicas, pero esta diferencia no resulta estadísticamente significativa ($X^2p=0,720$).

- **Gestaciones previas**

Observamos mayor grado de RR entre las pacientes que no tuvieron embarazos (57,8%) frente al grupo que si los había tenido, en el que no se muestra ninguna diferencia entre tipo de respuesta, ya que entre las pacientes con gestaciones previas el 50% respondieron y el 50% restante no lo hicieron. No obstante esta asociación no resultó estadísticamente significativa ($X^2 p=0,565$)

Entre las pacientes con gestaciones previas, la media de número de embarazos entre las no respondedoras fue de 1,7 con DT +/- 1,4 y entre respondedoras fue de 1,4 con DT +/-1,2 (IC 95%:0%-0,9%), resultando esta pequeñísima diferencia no significativa ($X^2 p=0,420$).

- **Tabaquismo**

No se han encontrado diferencias entre respuestas con respecto al hábito fumador. (52,3% de respuestas en los dos grupos).

- **Lactancia**

El porcentaje de respuesta fue mayor entre las que no habían ofrecido lactancia a sus hijos (57,1%) frente al grupo que había dado lactancia materna natural (48,5%) siendo también esta diferencia no significativa ($X^2 p=0,498$).

- **Terapia Hormonal:(Achos/Ths)**

Respecto a la variable dicotomizada, el porcentaje de RR en pacientes que tomaron THS fue del 64,7%, mientras que en aquellas que no tomaban ninguno de estos tratamientos, fue más bajo, 47,8%, sin que esta diferencia resultase significativa.

- **Antecedentes Familiares de primer grado**

Si estudiamos la relación entre la RR con respecto a esta variable de antecedentes familiares también dicotomizada, como queda plasmado en la tabla siguiente, obtenemos que el porcentaje de RR fue un 23% mayor en el grupo de pacientes que tenían antecedentes con CM que en el grupo de enfermas que no los tenían, siendo esta diferencia estadísticamente tendente a la significación ($X^2 p=0,094$).

	Respuesta	Radiológica (RR)		Total
		NO	SI	
AF 1ºG	NO	24 54,5%	20 45,4%	44 100,0%
	SI	6 31,5%	13 68,4%	19 100,0%
Total		30 47,6%	33 52,4%	63 100,0%

Tabla 4.13: RR en función de antecedentes familiares 1ºG.

- **Antecedentes Personales de CM**

Por otra parte, las enfermas que presentaban antecedentes propios de CM en su historia personal, presentaron también un mayor porcentaje de RR (66,6%), frente a un 51,6% entre las que no presentaban estos antecedentes; sin embargo esta asociación no resultó estadísticamente significativa ($X^2 p=0,612$).

- **BRCA 1y 2**

La siguiente variable analizada fue la portación o no de la positividad para el gen de BRCA, encontrando que existe una relación a favor para una mayor RR entre pacientes con BRCA+, como se refleja en el gráfico siguiente. Se ha encontrado un 37,5% más de respuestas en este grupo con respecto al de BRCA-, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($X^2 p=0,030$).

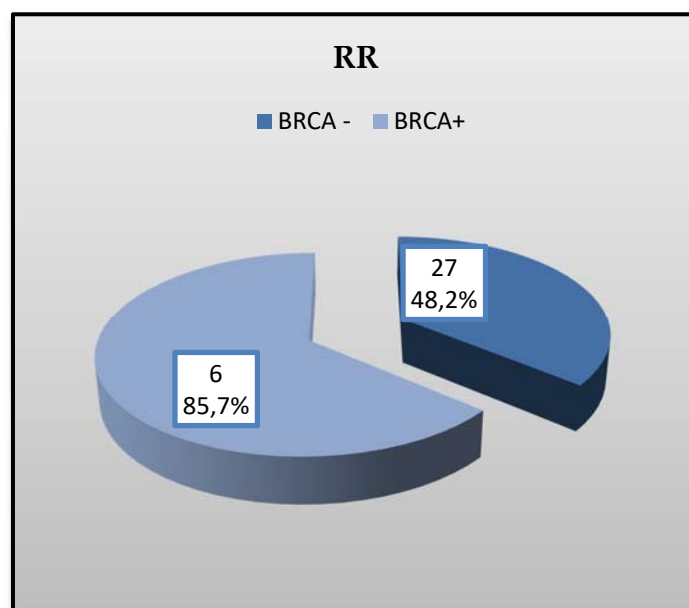


Gráfico 4.15: RR en función de BRCA 1 y 2 +/-.

- **Procedencia de la paciente**

Encontramos muy poca diferencia en la RR en relación a esta variable, ya que solo aumenta la respuesta entre las pacientes que consultan a demanda (52,8%) en un 2,8% sobre las que son remitidas de screening (50%). Por tanto es así, que esta asociación no tiene significación estadística.

- **Motivo de consulta**

No se halló diferencia significativa en la RR en dependencia del motivo de consulta, tanto si consultaron por nódulo, retracción o telorragia. Parece que la única paciente que consultó por telorragia, presentó RR pero este dato no es representativo y carece de significación estadística ($X^2p=0,626$).

- **Percepción de la lesión**

De las 4 pacientes que no refirieron palpar la lesión, se encontró RR en 3 de ellas (75% de porcentaje de respuesta), mientras que en el grupo de la inmensa mayoría que palpaban su tumor, tan solo en la mitad aproximadamente (50,8%) se asoció RR. Así pues hay una mayor respuesta entre las pacientes con lesiones no perceptibles al tacto pero no es estadísticamente significativa ($X^2p=0,349$).

- **Tipo de lesión en MMG**

En cuanto al tipo de lesión reflejada en la MMG, no se encuentra influencia entre los diferentes tipos (nódulo, microcalcificaciones o alteración de la estructura) en el grado de RR, aunque encontramos un mayor porcentaje de respuesta cuando la lesión se ve en la MMG como alteraciones de la estructura (66,6%) sobre las microcalcificaciones (53,3%) y el nódulo (48,7%). Estas asociaciones no presentaron significación estadística ($X^2 p=0,621$).

- **Tipo de lesión en Ecografía**

Sin embargo, al analizar esta variable, encontramos diferencias estadísticamente significativas a favor de las lesiones que se perciben en ecografía como alteraciones estructurales, ya que presenta un porcentaje mayor de respuesta (73,3%) que el nódulo (45,9%). En el grupo de las no respondedoras, se aprecia, en consonancia con lo dicho anteriormente, que la lesión más frecuentemente encontrada es el nódulo (54,1%). Estos hallazgos presentan significación estadística ($X^2 p=0,045$).

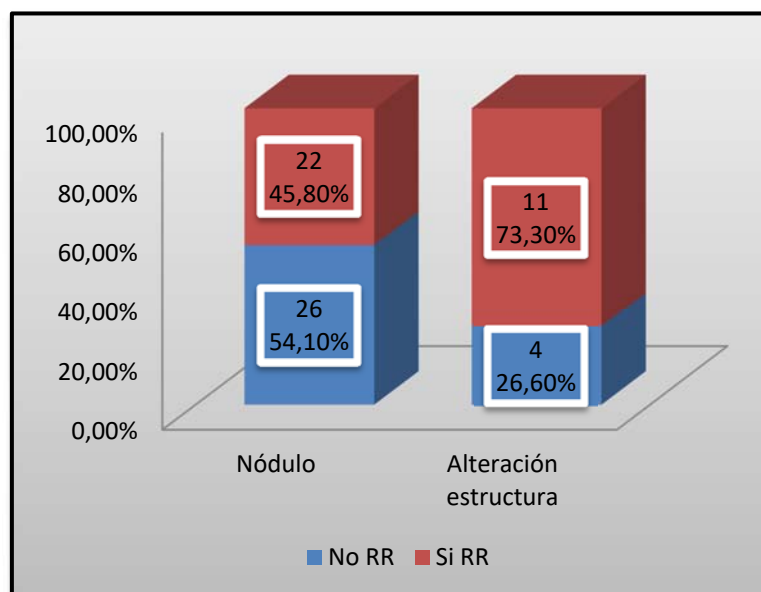


Gráfico 4.16: RR en función de la lesión ecográfica mamaria.

- **Clasificación BIRADS**

Cuando analizamos esta variable en MMG, encontramos que el porcentaje de RR fue mayor en las pacientes con lesiones catalogadas como BIRADS 5 y BIRADS 4 (52,7% y 52% respectivamente). Entre las pacientes BIRADS 3 sólo hubo un 50% de respuestas. Al contrario, en el grupo de las no respondedoras, las lesiones catalogadas

como BIRADS 3 fueron las más frecuentemente encontradas (50%); esta asociación no logró la significación estadística ($\chi^2 p=0,996$).

En cuanto a la clasificación BIRADS en Ecografía, encontramos un discreto aumento en el porcentaje de RR (2,8%) a favor de las lesiones BIRADS 4 (53,8%) con respecto a las lesiones BIRADS 5 (51,3%), pero no es estadísticamente significativo ($\chi^2 p=0,845$).

A continuación (tabla 4.14) se resumen los datos de este análisis en relación con las variables clínico-epidemiológicas:

V. Clínico-epidemiológicas n=63	No RR		Si RR		p
	n =30	%	n = 33	%	
MP: -NO (n=47)	23	(48,9%)	24	(51%)	0,720
-SI (n=16)	7	(43,7%)	9	(56,2%)	
Gestaciones: -NO (n=19)	8	(42,1%)	11	(57,8%)	0,565
-SI (n=44)	22	(50%)	22	(50%)	
Tabaquismo: -NO (n=42)	20	(47,6%)	22	(52,3%)	1
-SI (n=21)	10	(47,6%)	11	(52,3%)	
Lactancia: -NO (n=28)	12	(42,8%)	16	(57,1%)	0,498
-SI (n=35)	18	(51,4%)	17	(48,5%)	
Achos/Ths: -NO (n=46)	24	(52,1%)	22	(47,8%)	0,234
-SI (n=17)	6	(35,2%)	11	(64,7%)	
AF 1er Grado: -NO (n=44)	24	(54,5%)	20	(45,4%)	0,094
-SI (n=19)	6	(31,5%)	13	(68,4%)	
AP CM: -NO (n=60)	29	(48,3%)	31	(51,6%)	0,612
-SI (n=3)	1	(33,3%)	2	(66,6%)	
BRCA: -NO (n=56)	29	(51,7%)	27	(48,2%)	0,030
-SI (n=7)	1	(14,2%)	6	(85,7%)	
ORIGEN: -Demanda (n=53)	25	(47,1%)	28	(52,8%)	0,869
-Screening (n=10)	5	(50%)	5	(50%)	
LESIÓN: -Nódulo (n=52)	25	(48%)	27	(51,9%)	0,626
-Retracción (n=10)	5	(50%)	5	(50%)	
-Telorragia (n=1)	0	(0%)	1	(100%)	
PALPABLE: -NO (n=4)	1	(25%)	3	(75%)	0,349
-SI (n=59)	29	(49,1%)	30	(50,8%)	
Lesión MMG: -Nódulo (n=39)	20	(51,2%)	19	(48,7%)	0,621
-Microcalcificaciones (n=15)	7	(46,6%)	8	(53,3%)	
-Alteración estructura (n=9)	3	(33,3%)	6	(66,6%)	
Lesión ECO: -Nódulo (n=48)	26	(54,1%)	22	(45,8%)	0,045
-Alteraciones estructura (n=15)	4	(26,6%)	11	(73,3%)	
BIRADS MMG: -3(n=2)	1	(50%)	1	(50%)	0,996
-4(n=25)	12	(48%)	13	(53%)	
-5(n=36)	17	(47,2%)	19	(52,7%)	
BIRADS ECO: -4(n=26)	12	(46,1%)	14	(53,8%)	0,845
-5(n=37)	18	(48,6%)	19	(51,3%)	

Tabla 4.14: Asociación variables clínico-epidemiológicas con RR.

- Aspectos relacionados con la RM antes y después de la QTN

Como se muestra en las tablas siguientes, al analizar todas las variables incluidas en la RM para medir la respuesta a la QTN del tumor (tamaño, morfología, bordes, tipos de curva, realce tumoral y peritumoral), muestran significación estadística para la misma, dato que pone de manifiesto que la RM es un método útil para valorar la RR. Iremos analizando cada una de estas variables con más detalle a continuación.

- **Tamaño tumoral**

Teniendo en cuenta que la media de tamaño de tumores de la serie previa a QTN es de 4cm +/- Dt 1,8 como se ha reflejado en el estudio descriptivo, tras la administración del tratamiento y entre las pacientes que responden, existe una disminución de 2,9 cm (1,1+/-Dt 1,1) con IC 95%: 1,3%-2,9%). En el grupo de las no respondedoras, esta disminución es menor como es lógico y de 0,8 cm (3,2+/- Dt 1,1 con IC 95%:1,4%-2,8%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($X^2p=0,0005$). En cuanto al pico de máximo realce reflejado en la curva de captación de la RM, se dan los valores reflejados en la tabla 4.15, entre los dos grupos dicotomizados de RR sin lograr este valor la significación estadística.

Variables RM	No RR Media+/- Dt IC (95%)	Si RR Media+/- Dt IC (95%)	p
Tamaño	3,2+/-1,7 (1,4-2,8)	1,1+/-1,1 (1,3-2,9)	0,0005
Pico máximo realce	132,12+/-39,7 (0-47,9)	122,76+/- 33,3 (0-46,8)	0,594

Tabla 4.15: Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM tras QTN.

- **Morfología del tumor RM**

Al interpretar la relación existente entre la RR medida por RM y la morfología del tumor en la misma, encontramos un incremento en el porcentaje de respuesta a favor de las formas redondeadas (100%), desaparición total por rRC (90%) y formas ovales (75%) en el grupo de las respondedoras. Por el contrario, entre el grupo de no respondedoras se dan de forma más frecuente tras la QTN las morfologías lobuladas (60%) e irregulares (58,1%), siendo estas asociaciones estadísticamente significativas ($X^2 p=0,047$), (Tabla 4.16).

- **Bordes del tumor RM**

Al analizar esta variable, encontramos que hay un mayor porcentaje entre las respuestas de tumores sin borde por rRC (76,9%), frente a los bordes irregulares o regulares. Así mismo, en el grupo que no presentaba RR, priman los tumores con

bordes regulares con un porcentaje de no respuesta del 100%. Estos datos asociativos son estadísticamente significativos ($X^2 p=0,002$) y se reflejan en la tabla 4.17.

	Respuesta	Radiológica (RR)		Total
		NO	SI	
	Redonda	0 0%	1 100%	1 100,0%
	Oval	1 25%	3 75%	4 100,0%
Morfología RM	Lobulada	3 60%	2 40%	5 100,0%
	Irregular	25 58,1%	18 41,8%	43 100,0%
	Desaparición	1 10%	9 90%	10 100,0%
Total		30 47,6%	33 52,4%	63 100,0%

Tabla 4.16: Relación entre morfología del tumor en RM y RR.

	Respuesta	Radiológica (RR)		Total
		NO	SI	
	Regulares	2 100,0%	0 0%	2 100,0%
Bordes	Irregulares	25 52%	23 47,9%	48 100,0%
	No Bordes	3 23%	10 76,9%	13 100,0%
Total		30 47,6%	33 52,4%	63 100,0%

Tabla 4.17: Relación entre bordes tumorales y RR.

- **Curva RM**

La siguiente variable analizada en la RM fue el tipo de curva de captación dinámica. Encontramos que el tipo de curva predominante que aparece cuando ha habido mayor respuesta tras la QTN, es la tipo 1 o ascendente, con un porcentaje alto de RR; (80%). A su vez, entre las enfermas que no han mostrado RR, el tipo predominante es la curva tipo 3 o en lavado, presentada en el 100% de los casos. Este dato es estadísticamente significativo ($X^2 p=0,0005$) se muestran en el gráfico 4.17.

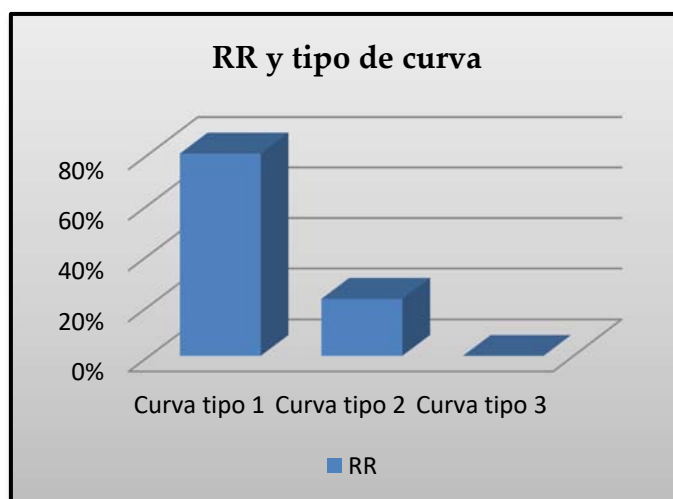


Gráfico 4.17: Relación entre tipo de curva en RM y RR.

- **Realce peritumoral RM**

Al igual que ocurre con las variables anteriormente estudiadas relacionadas con la RM, el realce mostrado que circunda al tumor o realce de fondo, desaparece cuando tenemos una rRC en el 100% de los casos, aparece un realce mínimo en porcentajes altos de RR (92,8%) y va aumentando el realce conforme la RR es peor. Esto se refleja en la siguiente tabla y es estadísticamente significativo ($X^2 p=0,0005$).

	Respuesta	Radiológica (RR)		Total
		NO	SI	
	Mínimo	1 7,1%	13 92,8%	14 100,0%
Realce Peritumoral	Moderado	10 45,4%	12 54,5%	22 100,0%
	Marcado	19 86,3%	3 13,6%	22 100,0%
	No realce	0 0%	5 100,0%	5 100,0%
Total		30 47,6%	33 52,4%	63 100,0%

Tabla 4.18: Asociación entre realce peritumoral en RM y RR.

- **Realce tumoral RM**

Se encontraron diferencias significativas ($X^2 p=0,01$) en la respuesta radiológica, en dependencia de la intensidad de realce (no presencia de realce) que presentaba el

tumor en la RM, de modo que, a mayor RR, menor intensidad en el mismo y viceversa. Sin embargo, la distribución del realce (homogéneo /heterogéneo) no muestra mucha variación en función de la respuesta. Se muestran estos datos relacionados con el tumor en la tabla siguiente:

	Respuesta	Radiológica (RR)		Total
		NO	SI	
	Heterogéneo	14 50%	14 50%	28 100,0%
Realce Tumor	Homogéneo	7 50%	7 50%	14 100,0%
	Alta señal en T2	6 100,0%	0 0%	6 100,0%
	No realce	3 20%	12 80%	15 100,0%
Total		30 47,6%	33 52,4%	63 100,0%

Tabla 4.19: Relación entre el realce propio del tumor y la RR.

- [Aspectos relacionados con la H-P y Estadificación tumoral](#)
- **Carcinoma ductal in situ (CDIS)**

Se analizó la posible influencia del CDIS en los dos grupos de respuesta radiológica, no encontrándose diferencias importantes entre ellos. Entre las no respondedoras, el valor medio en porcentaje de CDIS asociado fue de 16,9%+/-23 Dt (IC 95%: 0%-13,1%). Así mismo y casi por igual, en el grupo de las que tuvieron respuesta, la media encontrada fue de 15,5%+/- Dt 23,2 (IC 95%: 0%-13,1%). Por tanto este dato no logra la significación estadística (χ^2 p=0,810).

	No RR Media+/- DT IC (95%)	Si RR Media+/- DT IC (95%)	P
CDIS %	16,9+/-23,4 (-10,3-13,1)	15,5+/-23,2 (0-13,1)	0,810

Tabla 4.20: Porcentaje de CDIS asociado entre los grupos de RR.

- **Número de tumores**

Respecto a la variable dicotomizada, el porcentaje de RR en pacientes que presentaban 2 tumores fue del 73,3%, mientras que en pacientes que tenían 3 o 1, la respuesta fue menor (57,1% y 43,9% respectivamente). Este resultado no logró la significación estadística ($X^2 p=0,143$).

- **Tipo Histológico**

Se halló una clara tendencia a la significación estadística cuando analizamos esta variable con un valor de $X^2 p=0,09$, ya que el porcentaje de respuesta radiológica en tumores lobulillares infiltrantes fue mayor que en el resto (87,5%). En el grupo de las no respondedoras, el CDI Especial fue el tipo más predominante (66,6%).

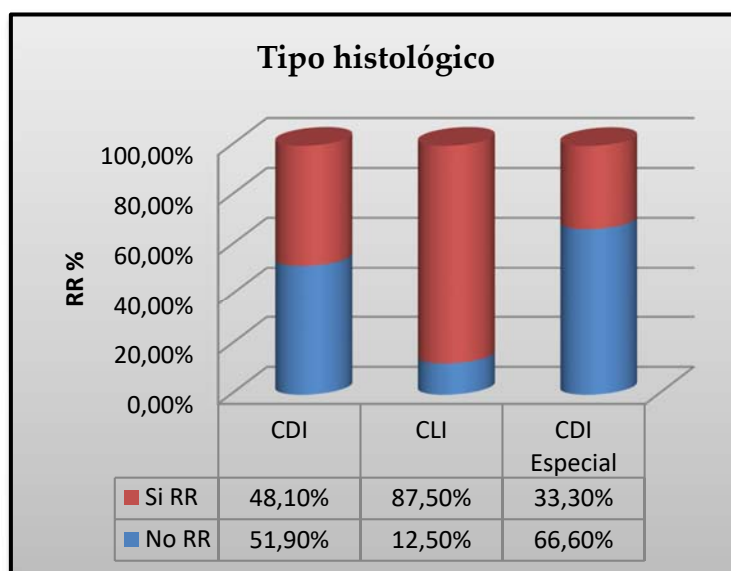


Gráfico 4.18: Asociación entre tipo histológico y RR.

- **Distribución tumoral**

Con el fin de extraer conclusiones más fácilmente interpretables en la práctica clínica habitual se compararon los porcentajes de éxito en la RR respecto de las pacientes con un único tumor frente al grupo con tumor multifocal/multicéntrico, encontrando un aumento en el porcentaje de respuesta en este último (65,2% frente 45% con tumor único). Esta diferencia no fue significativa ($X^2 p=0,122$).

- **Grado de diferenciación tumoral**

No se encontró diferencia significativa en la RR en relación con el grado de diferenciación tumoral, encontrándose un discreto aumento en el porcentaje de RR

entre los tumores G2 (57,1%) y tumores G3 (51,2%) frente a una respuesta más pobre entre los tumores G1 (33,3%).

- **Necrosis**

Respecto a la RR, el porcentaje obtenido en pacientes que asociaban necrosis en el tumor fue de un 54,8% frente a un 50% de respuesta entre los que no la presentaban. Este aspecto no fue significativo tampoco.

- **Estadio tumoral**

En cuanto a esta variable, también se han estudiado agrupados los subestadios en los principales o globales para una interpretación más sencilla. Llegamos a concluir que en tumores en el estadio cII, se alcanza un mayor porcentaje de respuesta radiológica (54%) frente a un 13% en el estadio cIII.

Cuando analizamos los estadios tumorales tras la QTN, encontramos que los porcentajes mayores de RR aparecen en los tumores en estadio yI y cuando ha desaparecido por completo (pRC) con porcentajes de 80% y 71,4% respectivamente; pero estos datos no son significativos. En la tabla 4.21 se resumen los resultados relacionados con la histopatología.

Variables Histopatológicas y Estadios n =63	No RR n =30		Si RR n =33		p
		%		%	
NÚMERO TUMORES: -1(n=41)	23	(56%)	18	(43,9%)	0,143
-2(n=15)	4	(26,6%)	11	(73,3%)	
-3(n=7)	3	(42,8%)	4	(57,1%)	
TIPO HISTOLÓGICO: -CDI (n=52)	27	(51,9%)	25	(48%)	0,09
-CLI (n=8)	1	(12,5%)	7	(87,5%)	
-CDI Especial(n=3)	2	(66,6%)	1	(33,3%)	
NECROSIS: -NO (n=32)	16	(50%)	16	(50%)	0,701
-SI (n=31)	14	(45,1%)	17	(54,8%)	
DISTRIBUCIÓN: -Único (n=40)	22	(55%)	18	(45%)	0,122
-Multifocal/Multicéntrico (n=23)	8	(34,7%)	15	(65,2%)	
º DIFERENCIACIÓN: -G1(n=3)	2	(66,6%)	1	(33,3%)	0,724
-G2(n=21)	9	(42,8%)	12	(57,1%)	
-G3(n=39)	19	(48,7%)	20	(51,2%)	
-IIc (n=37)	17	(45,9%)	20	(54,9%)	0,564
ESTADIO clínico -IIIc (n=25)	12	(48%)	13	(52%)	
-IVc (n=1)	1	(100%)	0	(0%)	
-Iy (n=8)	2	(20%)	6	(80%)	0,297
ESTADIO Postneoadyuvancia -IIy (n=26)	13	(50%)	13	(50%)	
-IIIy (n=14)	10	(71,4%)	4	(28,5%)	
-IVy (n=1)	1	(100%)	0	(0%)	
NO ESTADIO y por pRC (n=14)	4	(28,5%)	10	(71,4%)	

Tabla 4.21: Relación entre histopatología y estadificación tumoral con RR.

- Inmunohistoquímica (IHQ)

- **HER 2 neu**

Cuando analizamos esta variable IHQ y la relacionamos con el tipo de respuesta radiológica, en nuestra serie, encontramos un aumento muy discreto del porcentaje de RR en los tumores HER 2 negativos (55,5%) con respecto a los HER 2+(44,4%), no siendo significativa esta diferencia.

- **RE c (10%)**

Respecto a la variable dicotomizada, el porcentaje de RR en pacientes con RE positivos fue del 48,6%, mientras que en pacientes con RE negativos fue más elevado, 57,6%, sin que esta diferencia resultase significativa.

- **RP c (10%)**

Ocurre algo parecido con los RP codificados sobre el 10%, obteniendo un nivel de RR mayor cuando estos son negativos (62%) que cuando son positivos (44,1%); aunque tampoco es significativo este dato.

- **Ki 67 c (14%)**

Si estudiamos la relación de la RR con respecto a la variable Ki 67 dicotomizada, observamos que el porcentaje de RR fue un 7,8% superior en el grupo de pacientes con Ki 67 negativo que en el grupo donde el Ki 67 fue positivo, siendo esta diferencia de proporciones no significativa como en las variables anteriores. En la tabla siguiente podemos ver resumidos estos datos con su respectiva X² p:

IHQ (R H, Her 2 neu y Ki 67c) n=63	No RR n =30		Si RR n =33		p
		%		%	
HER 2: -negativo (n=45)	20	(44,4%)	25	(55,5%)	0,425
-positivo (n=18)	10	(55,5%)	8	(44,4%)	
RE c (10%): -negativo(n=26)	11	(42,3%)	15	(57,6%)	0,479
-positivo(n=37)	19	(51,3%)	18	(48,6%)	
RP c (10%): -negativo(n=29)	11	(37,9%)	18	(62%)	0,155
-positivo(n=34)	19	(55,8%)	15	(44,1%)	
Ki 67c(14%): -negativo(n=19)	8	(42,1%)	11	(57,8%)	0,565
-positivo(n=44)	22	(50%)	22	(50%)	

Tabla 4.22: Asociación de RH, Ki 67c y HER-2 con RR.

No obstante, cuando analizamos el conjunto de receptores atendiendo a su valor medio absoluto como variable cuantitativa no categórica, encontramos diferencias significativas ($\chi^2 p=0,013$) a favor de valores bajos de RE (37,4 +/- Dt 38,5 IC 95%:0%-35,4%) para una mayor respuesta radiológica, en consonancia con lo descrito más arriba. Con los RP en su valor absoluto cuantificado, ocurre algo parecido rozando esta diferencia la significación estadística ($\chi^2 p=0,06$). Se muestran estos datos en la tabla siguiente:

RH y Ki 67	No RR Media+/-DT IC (95%)	Si RR Media+/- DT IC (95%)	P
RE	52,7 +/-41,2 (0-35,4)	37,4 +/-38,5 (0-35,4)	0,013
RP	43,9+/-38,5 (0-35,6)	26,7 +/-34,7 (0-35,7)	<u>0,06</u>
Ki 67(%)	36,1 +/-24,3 (0-11,8)	38,2 +/-30,3 (0-11,6)	0,761

Tabla 4.23: Relación entre valores medios de RH y Ki 67 con RR.

- **Perfil IHQ**

Una vez realizado el análisis de los RH de forma individual, se ha estudiado la posible relación entre el inmunofenotipo tumoral y el grado de RR, agrupando para ello los tumores según lo acordado en la reunión de St. Gallen en 2015.

Encontramos un incremento de la respuesta radiológica entre los tumores HER (60%), y luminales A (60%), sobre el resto de inmunofenotipos, no siendo este dato estadísticamente significativo ($\chi^2 p=0,558$), como vemos a continuación en el gráfico 4.19.

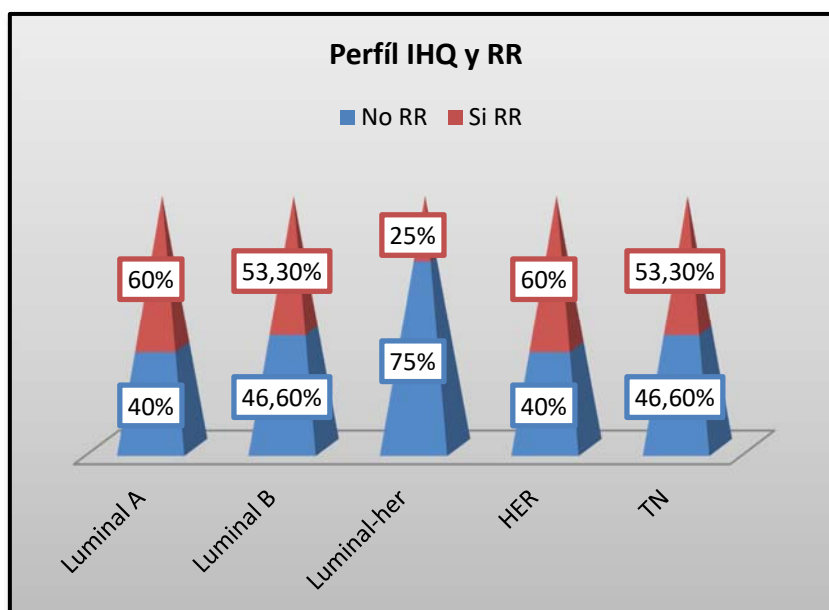


Gráfico 4.19: Asociación entre inmunofenotipos y RR.

▪ Tratamientos recibidos

No se halló diferencia significativa en la respuesta radiológica en dependencia del tipo de agente administrado como QTN, aunque observamos un aumento en el porcentaje de respuestas radiológicas cuando se utilizaron Taxanos (70%) frente a la combinación de AC+T (53,3%) o Especiales (33,3%). En un caso tratado únicamente con antraciclinas no hubo RR.

Tampoco encontramos diferencias en la respuesta, en cuanto a si se administraron o no los ciclos completos de tratamiento, cuando se abandonó el mismo por toxicidad u otras causas (tabla 4.24)

Agente y Ciclos de QTN n=63	NO RESPUESTA		RESPUESTA		p
	n	%	n	%	
QTN: -AC (n=1)	1	(100%)	0	(0%)	0,128
-AC+T (n=46)	21	(45,6%)	25	(54,3%)	
-T (n=10)	3	(30%)	7	(70%)	
-ESPECIALES (n=6)	4	(66,6%)	2	(33,3%)	
Ciclos completos: -NO (n=9)	4	(44,4%)	5	(55,5%)	0,837
-SI (n=54)	26	(48,1%)	28	(51,8%)	

Tabla 4.24: Relación entre tipo de QTN recibida y RR.

En cuanto a la administración de Trastuzumab cuando los tumores eran HER 2+, y su relación con la RR, encontramos un aumento en el porcentaje de respuesta en los casos donde no fue administrado con una $\chi^2 p=0,09$.

		Respuesta		Radiológica (RR)			
				NO	SI	Total	
Trastuzumab	NO	19	27	41,3%	58,6%	100,0%	
	SI	11	6	64,7%	35,2%	100,0%	
Total		30	33	47,6%	52,4%	100,0%	

Tabla 4.25: Relación entre administración de Trastuzumab y RR.

La siguiente variable relacionada con el tratamiento que se estudió fue el tipo de cirugía realizada y el factor de reconstrucción inmediata posterior a la misma. Se ha encontrado un porcentaje mayor de RR en los casos en los que se realizó cirugía conservadora (77,7%), frente a los casos en los que se realizó MRM (42,2%), siendo este dato estadísticamente significativo ($\chi^2 p=0,01$); así como también, se observó una RR mayor en los casos que se efectuó reconstrucción inmediata, como es deducible ($\chi^2 p=0,03$). En las tablas siguientes se muestran estos datos relacionados con la cirugía realizada.

		Respuesta		Radiológica (RR)			
				NO	SI	Total	
Cirugía	CC	4	14	22,2%	77,7%	100,0%	
	MRM	26	19	57,7%	42,2%	100,0%	
Total		30	33	47,6%	52,4%	100,0%	

Tabla 4.26: Relación entre cirugía realizada y RR.

		Respuesta		Radiológica (RR)			
				NO	SI	Total	
Reconstrucción Inmediata	NO	29	26	52,7%	47,2%	100,0%	
	SI	1	7	12,5%	87,5%	100,0%	
Total		30	33	47,6%	52,4%	100,0%	

Tablas 4.27: Relación entre reconstrucción inmediata y RR.

En relación a la terapia hormonal adyuvante administrada cuando los RH fueron positivos, no encontramos diferencias significativas a favor de la respuesta radiológica con respecto a esta variable, tan solo observamos un discreto aumento de la RR (5,5%) en los casos donde no fue administrado el TH.

- Aspectos relacionados con la BSGC

Al analizar los aspectos relacionados con esta variable y su relación con la RR, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre RR y afectación axilar global ($X^2 p=0,044$); de modo que, a mayor afectación axilar, menor RR encontramos y viceversa. (Tabla 4.28)

El hecho de realizar o no la BSGC, también llega a rozar la significación estadística ($X^2 p=0,094$), en el sentido de que, en los casos en los que se realiza la misma, existe un mayor porcentaje de RR axilar (68,4%). (Tabla 4.29)

		Respuesta Radiológica (RR)		
		NO	SI	Total
Afectación axilar	NO	8 32%	17 68%	25 100,0%
	SI	22 57,8%	16 42,1%	38 100,0%
Total		30 47,6%	33 52,4%	63 100,0%

Tabla 4.28: Asociación entre afectación axilar y RR.

		Respuesta Radiológica (RR)		
		NO	SI	Total
BSGC	NO	24 54,5%	20 45,4%	44 100,0%
	SI	6 31,5%	13 68,4%	19 100,0%
Total		30 47,6%	33 52,4%	63 100,0%

Tabla 4.29: Relación entre realización de BSGC y RR.

Sin embargo, como muestra la tabla siguiente, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la RR se refiere, cuando el resultado de la BSGC es positivo o negativo o se hace antes o después de la administración de la QTN, encontrando un discreto aumento en el porcentaje de respuesta, cuando el resultado es negativo (69,2%) y cuando se hace tras la QTN (77,7%).

BSGC n =63	No RR n =30		Si RR n =33		p
		%		%	
BSGC:-Positivo(n=6)	2	(33,3%)	4	(66,6%)	0,91
-Negativo(n=13)	4	(30,7%)	9	(69,2%)	
BSGC:-Pre QTN (n=10)	4	(40%)	6	(60%)	0,40
-Post QTN(n=9)	2	(22,2%)	7	(77,7%)	

Tabla 4.30: Asociación entre BSGC y RR.

▪ Aspectos relacionados con la respuesta(RR y RP)

A continuación se ha estudiado la relación entre los dos tipos de respuesta (RR y RP), así como las variaciones en la RR en función de la forma de responder radiológicamente el tumor.

• **Forma de respuesta radiológica**

Se puede afirmar que existe un aumento en el porcentaje de respuestas radiológicas cuando el tumor responde a la QTN de una forma concéntrica (61,7%); y esta relación es estadísticamente significativa (X^2 $p=0,025$). Cuando el tumor responde de forma fragmentada o mixta la RR es significativamente menor (30,7% y 0% respectivamente) (gráfico 4.20)

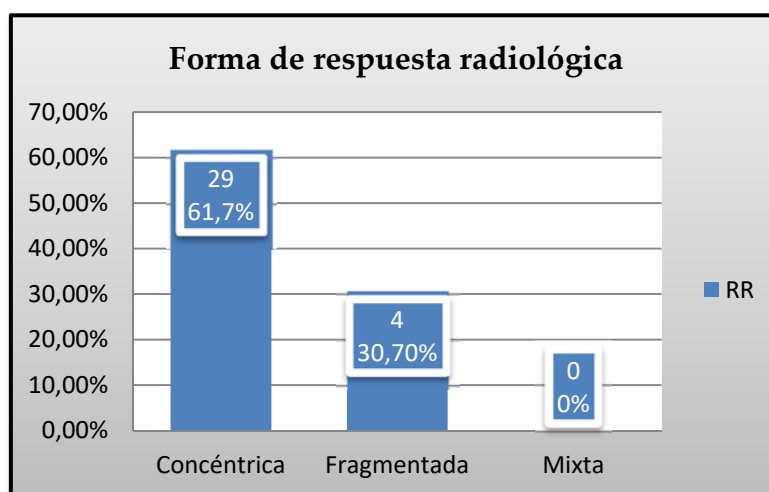


Gráfico 4.20: Influencia de la forma de responder en RM en la RR.

- **Respuesta patológica (RP) tumoral en mama y axila**

Encontramos cierta diferencia en la RR en dependencia de la RP tanto en la mama como en la axila, y en el mismo sentido; es decir, existe mayor RR cuando hay RP en mama y axila pero esta diferencia no es significativa. En la tabla siguiente se muestran estos datos:

Respuesta Patológica n=63	No RR n =30		Si RR n =33		p
		%		%	
RP Mama:-NO (n=23)	13	(56,5%)	10	(43,4%)	0,283
-SI (n=40)	17	(42,5%)	23	(57,5%)	
RP Axila:-NO (n=27)	16	(59,2%)	11	(40,7%)	0,109
-SI (n=36)	14	(38,8%)	22	(61,1%)	

Tabla 4.31. Asociación entre RR y RP tumoral en mama y axila.

4.2.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se realizó un modelo de regresión logística multivariante introduciendo cada una de las variables que presentaron significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante.

En primer lugar, se ha estudiado la relación de las variables independientes con la variable dependiente, en este caso la RR. Después se hace alusión a la bondad del estudio para ver su aceptabilidad como modelo.

En el modelo de regresión logística multivariante se mantuvieron como factores predictivos independientes significativos de la RR, la existencia de síndrome genético BRCA ($p=0,019$), el tipo de lesión en ecografía ($p=0,030$), el tamaño tumoral tras la QTN en RM ($p=0,020$), el tipo de curva en RM post-QTN ($p=0,004$) y la afectación axilar global ($p=0,053$); perdiendo la significación estadística el resto de variables (tabla 4.32).

En la tabla siguiente, se muestran estos datos con la OR y respectivo IC 95% comparando los niveles de significación antes y después de introducir las variables en el modelo de análisis discriminante y regresión lineal.

Variable	Respuesta Análisis univariante p	Radiológica Análisis multivariante y regresión logística OR (IC 95%)	(RR) p
BRCA(No/Si)	<u>0,030</u>	319,40(2,6-388338,08)	<u>0,019</u>
Lesión Ecografía (Nódulo/Alteración estructura)	<u>0,045</u>	27,09(1,3-538,03)	<u>0,030</u>
Tamaño post-QTN en RM	<u>0,0005</u>	1,34(0,13-1,84)	<u>0,020</u>
Morfología tumoral post-QTN en RM (Redonda/oval/lobulada/Irregular/Desaparición)	0,047		0,640
Bordes post-QTN (Regular/Irregular/Desaparición)	0,002		0,620
Curva post-QTN en RM (Ascendente/Meseta/Lavado)	<u>0,0005</u>	140,49(4,7-4143,54)	<u>0,004</u>
Realce peritumoral post-QTN (Mínimo/Moderado/Marcado/Desaparición)	0,0005		0,412
Realce tumoral post-QTN en RM (Heterogéneo/Homogéneo/Alta señal T2/Desaparición)	0,01		0,515
RE	0,013		0,265
Cirugía realizada (CC/MRM)	0,01		0,124
Reconstrucción Inmediata (No/Si)	0,03		0,809
Afectación Axilar (No/Si)	<u>0,044</u>	21,9(0,96-499,05)	<u>0,053</u>
Forma de RR (Concéntrica/Fragmentada/Mixta)	0,025		0,459

Tabla 4.32: Modelo de regresión logística de la Respuesta Radiológica (RR).

Al estudiar la relación entre las variables independientes con la RR encontramos que:

- La existencia de positividad para BRCA explica la RR; Pacientes BRCA 1 y 2 + presentan un mayor grado de respuesta.
- El tipo de lesión percibida en la ecografía, también explica la variable dependiente, encontrando mayor tasa de respuesta cuando la lesión se muestra como alteración estructural.
- Como es lógico, cuanto más pequeño es el tamaño encontrado en la RM tras la QTN, mayor RR (signo negativo de la B para esta variable: -1,074).
- El tipo de curva en la RM tras el tratamiento neoadyuvante explica la RR, a favor de la curva tipo 1 o ascendente.
- La afectación axilar se muestra asociada a la RR en sentido inverso, es decir, a mayor afectación axilar, encontramos una RR menor.

Entre todas estas variables, las que presentan una mayor fortaleza para explicar la RR son la positividad para BRCA y el tipo de curva en RM tras el tratamiento neoadyuvante

Podemos afirmar como se muestra en la tabla asociada, que el modelo de estudio (este conjunto de variables independientes) es significativo, explica entre el 0,337 y el 0,450 (según R cuadrado de Cox y Snell y R cuadrado de Nagelkerke) de la RR, y clasifica correctamente el 92% de los casos así como explica también su variabilidad. Es por tanto un modelo más que aceptable y muy válido.

	RR Pronosticada		
RR Observada	NO	SI	% Correcto
NO (n=30)	27	3	90%
SI (n=33)	2	31	93,9%
% Global			92%

Tabla 4.33: Bondad del estudio para evaluar la RR.

4.2.3. PUNTOS DESTABLES DE INTERÉS

- Se estudió la RR en todas las pacientes del estudio, siendo el porcentaje global de respuesta de un 52,4% con una tasa de rRC de un 12,7%.
- En el análisis univariante, resultaron significativas en la valoración del grado de RR, la presencia de BRCA, lesión en ecografía; En la RM: tamaño, forma y bordes de tumor tras la QTN, realce tumoral y de fondo tras la QTN, el tipo de curva tras la QTN; RE, cirugía realizada, reconstrucción inmediata asociada a la misma y afectación axilar.
- Es importante conocer que hay variables que no llegando a ser estadísticamente significativas, rozan la misma o han demostrado ser influyentes en el grado de RR, como la presencia de antecedentes familiares de primer grado para CM, el tipo histológico (CLI), el realizar la BSGC, tratamiento con trastuzumab y niveles de receptores de progesterona (RP).
- El análisis multivariante y de regresión logística mostró que fue 319,40 veces más probable (IC 95%:2,6-388338,08), la existencia de RR en pacientes con BRCA+ que en BRCA negativos, 27,09 veces más probable encontrar RR cuando la lesión en ecografía es una alteración estructural que cuando es un nódulo (IC

95%1,3-538,03), es 1,34 veces más probable que haya respuesta cuando el tamaño tumoral percibido en la RM tras la QTN es de aproximadamente 1,1 cm (0,13-1,84), 140,49 veces más probabilidad de RR cuando la curva de captación en RM tras la QTN es la tipo 1 o ascendente (4,7-4143,54) y por último, es 21,9 veces más probable encontrar RR cuando no existe afectación axilar de forma global (0,96-499,05), perdiendo la significación estadística el resto de variables.

4.3. ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES DE LA SERIE CON RESPECTO A LA RESPUESTA PATOLÓGICA (RP) EN MAMA Y AXILA

4.3.1. RP EN LA MAMA

Se ha evaluado la respuesta patológica en la mama que han tenido las 63 pacientes del estudio. Como se ha mencionado en material y métodos se han simplificado las categorías según Miller y Payne como no respuesta (grados 1 y 2) y respuesta (grados 3, 4 y 5) para dicotomizar la variable RP y que sea más sencilla su interpretación.

4.3.1.1. PORCENTAJE GLOBAL DE RESPUESTA

Del total de pacientes del estudio, se ha obtenido un porcentaje global de RP tumoral en la mama de un 63,5% (40 pacientes) y un 36,5% (23 pacientes) de no respuesta, como se puede apreciar en la tabla 4.34.

RP	Frecuencia	Porcentaje
Si	40	63,5
No	23	36,5
Total	63	100,0

Tabla 4.34: Tasa y porcentaje de RP en mama global (2 categorías).

4.3.1.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RP TUMORAL EN LA MAMA

4.3.1.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se analizaron todo el conjunto de variables; clínico-epidemiológicas, radiológicas (RM), histopatológicas y de estadificación, inmunohistoquímicas, tratamiento administrado, BSGC y su asociación o influencia con la RP del tumor en la mama.

- Aspectos clínico-epidemiológicos

- **Edad**

Se encontraron pequeñas diferencias entre los dos grupos con respecto a la variable edad. La edad media entre las que tuvieron RP fue de 45,2 años (IC 95%: 0%-7,6%) mientras que en el grupo de no respondedoras la media de edad se situó en 48,5 años, (IC 95%:0%-7,5%) siendo este dato no significativo. La edad de la MQ no experimenta cambios entre los grupos prácticamente al igual que ocurre con la edad de la primera gestación. (Tabla 4.35)

Sin embargo, encontramos una tendencia a la significación estadística en la variable edad de MP, ya que aunque siendo la diferencia de edad entre los grupos de tan solo 3,1 años, se muestra una mayor RP en las pacientes de mayor edad 49,8 años \pm DT 3 (IC 95%:0%-0,2%), con una X^2 $p=0,065$.

Edad	No RP Media \pm Dt IC (95%)	Si RP Media \pm Dt IC (95%)	p
Edad(n=63)	48,5 \pm 8,4 (0-7,5)	45,2 \pm 8(0-7,6)	0,135
Edad MQ(n=63)	11,8 \pm -1(0-0,2)	12,2 \pm -1(0-0,2)	0,189
Edad MP(n=63)	46,7 \pm -3 (0-0,2)	49,8 \pm -3 (0-0,2)	<u>0,065</u>
Edad 1^aGestación(n=44)	28,7 \pm -4 (0-1)	29,3 \pm -3 (0-1)	0,608
Total n=63	23(36,5%)	40(63,5%)	

Tabla 4.35: Media de edad en función de la respuesta patológica tumoral en la mama.

- **Menopausia**

Observamos que el porcentaje de respuesta patológica es algo mayor en las pacientes que no eran menopáusicas (68%) frente a un 50% de respuesta entre las que si lo eran, siendo esta diferencia no significativa.

- **Gestaciones previas**

Existe un mayor grado de RP en las enfermas que tenían gestaciones previas (65,9%) con respecto al grupo que no tenía hijos (57,8%), a diferencia de lo que ocurría con la RR. Esta diferencia no presenta significación estadística.

Entre las pacientes con gestaciones previas, el número medio de gestaciones entre las respondedoras fue de 1,4 \pm -DT 1,1 (IC 95%: 0%-1%), no mostrando diferencias significativas con el número de embarazos entre las que no respondieron que fue de 1,7 \pm -DT 1,6(IC 95%:0%-0,9%).

- **Tabaquismo**

Apenas se han encontrado diferencias entre los dos grupos en cuanto al hábito fumador se refiere, siendo el porcentaje de respuesta básicamente el mismo; algo mayor entre el grupo de no fumadoras (64,2%) que en el de fumadoras (61,9%), sin que esto fuese significativo.

- **Lactancia**

El porcentaje de respuesta fue mayor entre las enfermas que habían ofrecido lactancia a sus hijos (71,4%) frente al grupo que no había dado lactancia materna natural (53,5%) siendo también esta diferencia no significativa (X^2 $p=0,144$).

- **Terapia Hormonal: (Achos/ Ths)**

Respecto a la variable dicotomizada, se encontró mayor RP en las pacientes sin uso previo de achos ni ths, con un porcentaje de RP de 65,2%, frente a una respuesta algo menor en las pacientes consumidoras de estas terapias (58,8%).

- **Antecedentes Familiares de primer grado**

Si estudiamos la relación entre la RP con respecto a esta variable de antecedentes familiares también dicotomizada, como queda plasmado en el gráfico siguiente, obtenemos que el porcentaje de RP fue un 22,1% mayor en el grupo de pacientes que tenían antecedentes con CM que en el grupo de enfermas que no los tenían, siendo esta diferencia estadísticamente tendente a la significación ($\chi^2 p=0,094$). Este dato coincide con los resultados obtenidos al estudiar esta variable en relación con la RR.

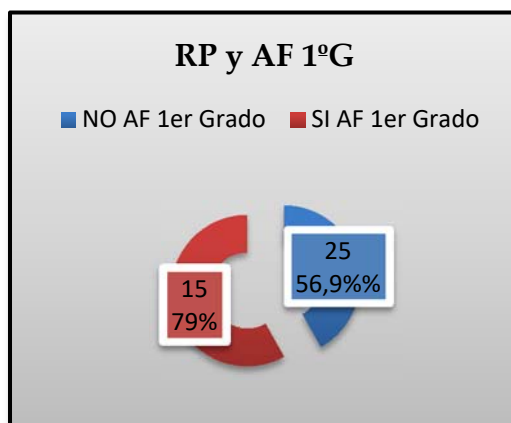


Gráfico 4.21: RP en función de antecedentes familiares 1ºG.

- **Antecedentes Personales de CM**

Al igual que ocurría con la RR, las enfermas con antecedentes propios de CM presentaban una tasa mayor de RP que las que no tenían antecedentes. En este caso, todas las que presentaban antecedentes tuvieron RP (100%), frente a un 61,6% de respuesta en el grupo sin ellos y siendo esta diferencia no significativa.

- **BRCA 1 y 2**

Al analizar esta variable, encontramos que existe una asociación no significativa a favor de una mayor RP, en las pacientes con BRCA + (71,5%), mientras que las que no eran portadoras de este Sd genético obtuvieron una RP del tumor menor (62,5%).

- **Procedencia de la paciente**

Encontramos una diferencia (no significativa también), en el porcentaje de RP de un 20,4%, con respecto a esta variable y a favor de que la paciente provenga de programas de screening, como la AECC, con un porcentaje global de respuesta patológica de un 80% frente a un 60,4% de RP en pacientes que consultaron a demanda.

- **Motivo de consulta**

Se observa un incremento leve en la RP cuando la enferma consultó por retracción con un porcentaje de respuesta de un 70%, frente a las respuestas cuando el motivo de consulta fue el nódulo mamario (61,6%). Al igual que ocurría en la evaluación de la RR, la única paciente que consultó por telorragia, presentó respuesta patológica. Estos datos no presentan significación estadística.

- **Percepción de la lesión**

La mayoría de las pacientes del estudio presentaban tumor palpable, pero se ha observado un incremento en el porcentaje de RP en el grupo en el que el tumor no se percibía al tacto con un valor del 75%. Entre las pacientes en las que se palpaba el tumor, el porcentaje de respuestas fue algo menor y de un 62,7%, sin ser significativo este dato.

- **Tipo de lesión en MMG**

La siguiente variable que se analizó fue el tipo de lesión visualizada en la MMG, donde se aprecia que existe una RP mayor cuando la lesión presentada son las microcalcificaciones, con un porcentaje de respuesta del 73%, seguido del nódulo (64,1%) y las alteraciones de la estructura (44,4%). Estas diferencias no son significativas estadísticamente.

- **Tipo de lesión en Ecografía**

No existe prácticamente diferencia entre los dos grupos de respuesta con respecto a esta variable, ya que hay tan solo una diferencia entre ellos del 4,5% a favor del nódulo, como la lesión predominante en ecografía cuando hay RP (64,5%); frente a un 60% de respuesta cuando la lesión se corresponde con alteraciones de la estructura. No es significativo este dato.

- **Clasificación BIRADS**

Atendiendo a esta clasificación en la MMG, encontramos un incremento del porcentaje de RP en las lesiones BIRADS 4 y 5 (72% y 61,1%, respectivamente).

Ninguna lesión BIRADS 3 presentó RP. Estas diferencias no fueron significativas con una X^2 $p=0,114$.

En ecografía, ocurre lo mismo, encontramos un discreto aumento de la respuesta en lesiones catalogadas como BIRADS 4 (69,2%) sobre las lesiones BIRADS 5(59,4%) pero con tan poca diferencia no es relevante.

A continuación (tabla 4.36) se resumen los datos de este análisis en relación con las variables clínico-epidemiológicas:

V. Clínico-epidemiológicas n=63	No RP n=23		Si RP n=40		p
		%		%	
MP: -NO (n=47)	15	(31,9%)	32	(68%)	0,194
-SI (n=16)	8	(50%)	8	(50%)	
Gestaciones: -NO (n=19)	8	(42,1%)	11	(57,8%)	0,544
-SI (n=44)	15	(34%)	29	(65,9%)	
Tabaquismo: -NO (n=42)	15	(35,7%)	27	(64,2%)	0,853
-SI (n=21)	8	(38%)	13	(61,9%)	
Lactancia: -NO (n=28)	13	(46,4%)	15	(53,5%)	0,144
-SI (n=35)	10	(28,5%)	25	(71,4%)	
Achos/Ths: -NO (n=46)	16	(34,7%)	30	(65,2%)	0,640
-SI (n=17)	7	(41,1%)	10	(58,8%)	
AF 1er Grado: -NO (n=44)	19	(43,1%)	25	(56,8%)	<u>0,094</u>
-SI (n=19)	4	(21,0%)	15	(78,9%)	
AP CM: -NO (n=60)	23	(38,3%)	37	(61,6%)	0,178
-SI (n=3)	0	(0%)	3	(100%)	
BRCA: -NO (n=56)	21	(37,5%)	35	(62,5%)	0,644
-SI (n=7)	2	(28,5%)	5	(71,4%)	
ORIGEN: -Demanda (n=53)	21	(39,6%)	32	(60,3%)	0,237
-Screening (n=10)	2	(20%)	8	(80%)	
LESIÓN: -Nódulo (n=52)	20	(38,4%)	32	(61,5%)	0,656
-Retracción (n=10)	3	(30%)	7	(70%)	
-Telorragia (n=1)	0	(0%)	1	(100%)	
PALPABLE: -NO (n=4)	1	(25%)	3	(75%)	0,621
-SI (n=59)	22	(37,2%)	37	(62,7%)	
Lesión MMG: -Nódulo (n=39)	14	(35,8%)	25	(64,1%)	0,360
-Microcalcificaciones (n=15)	4	(26,6%)	11	(73,3%)	
-Alteración estructura (n=9)	5	(55,5%)	4	(44,4%)	
Lesión ECO: -Nódulo (n=48)	17	(35,4%)	31	(64,5%)	0,748
-Alteraciones estructura(n=15)	6	(40%)	9	(60%)	
BIRADS MMG: -3(n=2)	2	(100%)	0	(0%)	0,114
-4(n=25)	7	(28%)	18	(72%)	
-5(n=36)	14	(38,8%)	22	(61,1%)	
BIRADS ECO: -4(n=26)	8	(30,7%)	18	(69,2%)	0,428
-5(n=37)	15	(40,5%)	22	(59,4%)	

Tabla 4.36: Asociación variables clínico-epidemiológicas con RP del tumor en la mama.

- Aspectos relacionados con la RM antes y después de la QTN

Con relación a la RP, hemos analizado las diferentes variables relacionadas con el tumor en la RM antes y tras la QTN, de modo que, las variables que demuestran una asociación significativa en la RM pre-QTN, podrían comportarse como factores predictivos de respuesta antes de suministrar el tratamiento.

Los resultados que se deducen de la RM post-QTN, deben de ser interpretados como aquellos signos relacionados con el tumor que se traducen en una buena o mala respuesta a la QTN. Así pues, a continuación, se analizan en primer lugar las variables de la RM pre-QTN y su relación con la RP del tumor en la mama:

- **Tamaño tumoral RM pre-QTN**

En cuanto a esta variable cuantitativa se refiere, no se encuentran diferencias significativas en relación a la RP, la media de tamaño tumoral entre los grupos es la misma; 4,2 +/- DT 1,7 con IC 95%:0%-1,2%, en el grupo de respuesta frente a 4,5+/-DT 1,8 con IC 95%:0%-1,2%, en el grupo de no respondedoras. Esto parece lógico, a priori, en la RM, y solo teniendo en cuenta el tamaño tumoral, no es posible saber si este va a experimentar una buena respuesta patológica.

Sucede lo mismo con el pico de máximo realce en la curva de captación, donde no existe un valor para el mismo que nos permita predecir la respuesta patológica de forma significativa. En la siguiente tabla se muestran los datos relacionados con lo expuesto:

VARIABLES RM pre-QTN	No RP Media+/- Dt.IC (95%)	Si RP Media+/- Dt IC (95%)	p
Tamaño	4,5+/-1,8(0-1,2)	4,2+/-1,7 (0-1,2)	0,584
Pico máximo realce	135,47+/-32,5 (0-25,6)	142,21+/-41 (0-23,2)	0,639

Tabla 4.37: Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM pre-QTN y asociación con RP.

- **Morfología tumor RM pre-QTN**

Hubo RP en todos los tumores que presentaban formas ovaladas y lobuladas bien definidas (100% de respuesta), seguidos en frecuencia por los tumores redondeados (60%) y formas irregulares (51,3%). Esta diferencia es estadísticamente significativa con una X^2 $p=0.014$. En el grupo de las no respondedoras, por el contrario, las formas irregulares fueron las más predominantes con un porcentaje de 48,7%.

	Respuesta	Patológica	(RR)	
		NO	SI	Total
	Redonda	4 40%	6 60%	10 100,0%
	Oval	0 0%	4 100%	4 100,0%
Morfología RM pre-QTN	Lobulada	0 0%	10 100%	10 100,0%
	Irregular	19 48,7%	20 51,3%	43 100,0%
Total		23 36,5%	40 63,5%	63 100,0%

Tabla 4.38: Relación entre morfología del tumor en RM pre-QTN y RP.

- **Bordes del tumor RM pre-QTN**

No se halló diferencia significativa en la RP en dependencia de los bordes del tumor en la RM previa al tratamiento, pero se encontró un aumento de la respuesta en tumores con bordes irregulares (64%) sobre tumores con bordes regulares (50%) y sin borde definido (33,3%).

- **Curva RM pre-QTN**

Respecto a la variable dicotomizada, el porcentaje de RP en tumores que presentaban una curva de captación en la RM basal tipo 2 y 3 fue del 70,3% y 61,7% respectivamente, en detrimento de la curva tipo 1, que no se asoció a RP en ningún caso. Este dato no muestra significación estadística.

- **Realce peritumoral RM pre-QTN**

En cuanto a esta variable, no existe diferencia significativa entre los grupos, asociándose a un mayor porcentaje de respuesta el tipo de realce de fondo moderado con un 100% de RP, seguido de los tumores con realce marcado, con un 62,7% de las respuestas.

- **Realce tumoral RM pre-QTN**

Cuando analizamos esta variable, no existen diferencias o asociación entre realce tumoral y RP que tendrá posteriormente en base a los datos de la RM basal, pues la RP se da más o menos por igual en todos los tipos de realce, destacando un leve aumento en los realces homogéneo, alta señal en T2 y tumores sin claro realce (66,6%).

En la tabla siguiente se muestra el resumen de los datos anteriormente expuestos:

V. RM pre-QTN n =63	No RP n =23	%	Si RP n =40	%	p
MORFOLOGÍA: -Redonda(n=10)	4	(40%)	5	(60%)	0,014
-Oval (n=4)	0	(0%)	4	(100%)	
-Lobulada(n=10)	0	(0%)	10	(100%)	
-Irregular(n=39)	19	(48,7%)	20	(51,2%)	
BORDES: -Regulares(n=10)	3	(30%)	7	(50%)	0,366
-Irregulares(n=50)	18	(36%)	32	(64%)	
-No Bordes(n=3)	2	(66,6%)	1	(33,3%)	
CURVA: -Ascendente(n=2)	2	(100%)	0	(0%)	0,130
-Meseta(n=27)	8	(29,6%)	19	(70,3%)	
-Lavado(n=34)	13	(38,2%)	21	(61,7%)	
REALCE					0,176
PERITUMORAL: -Mínimo(n=1)	1	(100%)	0	(0%)	
-Moderado(n=3)	0	(0%)	3	(100%)	
-Marcado(n=59)	22	(37,2%)	37	(62,7%)	
REALCE INTERNO					0,908
TUMOR: -Heterogéneo(n=21)	9	(42,8%)	12	(57,1%)	
-Homogéneo(n=6)	2	(33,3%)	4	(66,6%)	
-Alta señal T2(n=27)	9	(33,3%)	18	(66,6%)	
-No realce (n=9)	3	(33,3%)	6	(66,6%)	

Tabla 4.39: Relación variables RM pre-QTN y RP del tumor en la mama.

En segundo lugar, se detallan las variables relacionadas con la RM post-QTN y su relación con la RP:

- **Tamaño tumoral RM post-QTN**

Cuando se analizó esta variable tras el tratamiento en la RM, si se encontraron diferencias significativas ($X^2 p=0,034$), de modo que se objetivó en el grupo de RP, una disminución de 1 cm en el tamaño del tumor con respecto al grupo que no presentó respuesta; siendo este valor exacto de 1,7cm+/- DT 1 (IC 95%:0%-2%).

Por otra parte, y no obteniendo resultado significativo, se analizó el pico de realce máximo en la curva dinámica tras la QTN, encontrando un valor más bajo en las pacientes con respuesta (124,08+/-33,2 con IC 95%:0%-59,7%), pero no fue relevante.

Variables RM post-QTN	No RP Media+/- Dt IC (95%)	Si RP Media+/- Dt IC (95%)	p
Tamaño	2,7+/-2 (0-2)	1,7+/-1 (0-2)	0,034
Pico máximo realce	140,19+/-45,5 (0-52,4)	124,08+/- 33,2 (0-59,7)	0,366

Tabla 4.40: Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM post-QTN y asociación con RP.

- **Morfología del tumor RM post-QTN**

En el grupo de pacientes que respondieron, la forma predominante que se asoció a buena respuesta fue la redondeada y lobulada, presentes en la RM post-QTN en el 100% de los casos con RP. Estas van seguidas por el resto de morfologías con una menor respuesta que se muestran en la tabla 4.41.

- **Bordes del tumor RM post-QTN**

No se han encontrado diferencias significativas para una asociación con RP con respecto a esta variable, encontrando un discreto aumento del porcentaje de respuesta en los casos de tumores con bordes irregulares (66,6%) frente al resto (tabla 4.41)

- **Curva RM post-QTN**

Cuando analizamos esta variable, encontramos un aumento en el porcentaje de respuesta patológica cuando la curva de captación en la RM tras la QTN es de tipo 1 o ascendente con un valor de respuesta del 70%. El resto de tipos de curvas se asocian a menor RP, siendo de un 59% para la curva tipo 2 o en meseta y un 50% cuando la curva se mantenía tras la RM como tipo 3. Estos datos no presentan significación estadística.

- **Realce peritumoral RM post-QTN**

Respecto a la variable dicotomizada, el porcentaje de RP en pacientes que tras la QTN presentaban en la RM un realce de fondo o peritumoral mínimo fue alto, de un 78,5%, seguido de respuestas más bajas en el resto de realces (tabla 4.41) y sin mostrar diferencias significativas estos datos.

- **Realce tumoral RM post-QTN**

No obstante, esta variable si mostró diferencia estadísticamente significativa para una mayor RP, a favor del realce homogéneo o tumores sin realce en la RM realizada tras la QTN, con unos porcentajes de RP en la mama de 92,8% y 86,6% para ambas formas de realce respectivamente. En el grupo donde no encontramos RP, el tumor en RM tras la QTN, mostraba realces de alta señal en T2 y heterogéneos, en porcentajes de 83,4% y 53,5% respectivamente. Estos resultados son estadísticamente significativos con una $X^2 p=0,0005$.

Se muestran estos resultados en el gráfico siguiente y en la tabla 4.41, el resumen de datos relacionados con la RM post-QTN anteriormente expuestos.

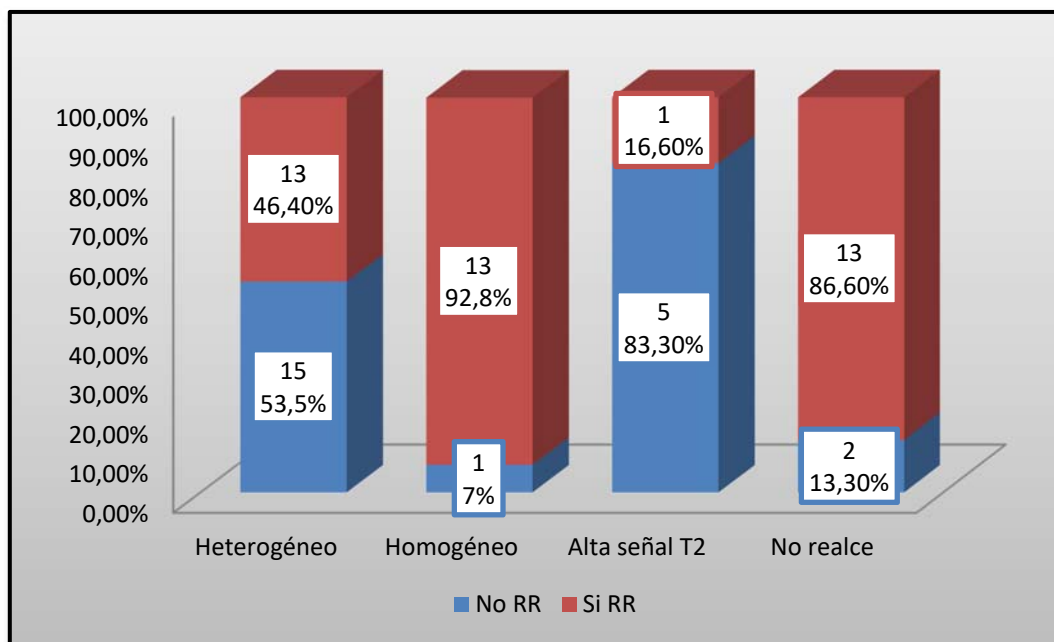


Gráfico 4.22: Relación entre el realce propio del tumor en RM post-QTN y la RP tumoral en la mama.

V. RM post-QTN n =63	No RP n =23	%	Si RP n =40	%	p
MORFOLOGÍA: -Redonda(n=1)	0	(0%)	1	(100%)	0,372
-Oval (n=4)	1	(25%)	3	(75%)	
-Lobulada(n=5)	0	(0%)	5	(100%)	
-Irregular (n=43)	18	(41,8%)	25	(58,1%)	
-Desaparición(n=10)	4	(40%)	6	(60%)	
BORDES: -Regulares (n=2)	1	(50%)	1	(50%)	0,660
-Irregulares(n=48)	16	(33,3%)	32	(66,6%)	
-No Bordes (n=13)	6	(46,1%)	7	(53,8%)	
CURVA: -Ascendente (n=30)	9	(30%)	21	(70%)	0,547
-Meseta (n=22)	9	(40,9%)	13	(59%)	
-Lavado (n=6)	3	(50%)	3	(50%)	
REALCE					0,425
PERITUMORAL: -Mínimo (n=14)	3	(21,4%)	11	(78,5%)	
-Moderado(n=22)	7	(31,8%)	15	(68,1%)	
-Marcado (n=22)	11	(50%)	11	(50%)	
-No realce (n=5)	2	(40%)	3	(60%)	
REALCE INTERNO					0,0005
TUMOR: -Heterogéneo (n=28)	15	(53,5%)	13	(46,4%)	
-Homogéneo (n=14)	1	(7%)	13	(92,8%)	
-Alta señal enT2 (n=6)	5	(83,3%)	1	(16,6%)	
-No Realce (n=15)	2	(13,3%)	13	(86,6%)	

Tabla 4.41: Relación variables RM post-QTN y RP del tumor en la mama.

- Aspectos relacionados con la H-P y Estadificación tumoral

- **Carcinoma ductal in situ (CDIS)**

Se ha estudiado, al igual que para la RR, la posible influencia del componente de CDIS en la RP del tumor a la QTN, no encontrando diferencias significativas en dicha respuesta asociadas a su mayor o menor presencia. En el grupo donde se produjo respuesta, la media de CDIS encontrado fue de 13,4 +/- Dt 21,9 (IC 95%:0%-20,1%) y en el grupo que no respondió, la media asociada fue de 21,0 +/- Dt 24,9 (IC 95%:0%-19,5%), no resultando significativo este valor con una X^2 $p=0,217$.

	No RP Media+/- Dt IC (95%)	Si RP Media+/- Dt IC (95%)	p
CDIS %	21,0+/-24,9 (0-19,5)	13,4+/-21,9 (0-20,1)	0,217

Tabla 4.42: Porcentaje de CDIS asociado entre los grupos de RP en la mama.

- **Número de tumores**

Se encontró un mayor porcentaje de RP en las pacientes que tenían 2 tumores, con un valor del 66,6%, seguido por las que presentaban tan solo uno, con una RP de 65,8% y por último, aquellas que presentaban 3 tumores fueron las que alcanzaron una respuesta más baja (42,8%). No hubo significación estadística en este dato.

- **Tipo Histológico**

No encontramos una clara asociación con la variable dicotomizada RP cuando atendemos al tipo histológico del tumor, no existiendo diferencias significativas en la respuesta cuando se trata de un tipo tumoral concreto, aunque obtenemos mayor RP cuando el tumor es CDI (69,2%), alcanzando una tasa de respuesta un 31,7% mayor que el CLI (37,5%).

- **Distribución tumoral**

Al relacionar esta variable con la RP, se objetivó que la respuesta patológica fue más elevada cuando el tumor era único alcanzando una RP de 67,5%, que cuando el tumor fue multifocal o multicéntrico indistintamente, con un porcentaje más bajo de respuesta (56,5%). Estas diferencias no fueron significativas.

- **Grado de diferenciación tumoral**

Se halló una asociación no significativa entre esta variable y la RP, aunque se alcanzaron porcentajes de RP mayores en los tumores G3 con un 66,6% de respuestas, seguido de los tumores G2, con un 5% menos de respuestas que el anterior.

- **Necrosis**

El porcentaje de RP fue algo mayor en el grupo de pacientes que no asociaban necrosis en el tumor (65,6%), pero las respuestas fueron similares en aquellas pacientes que si la presentaban aunque algo menores (61,2%); no siendo esta diferencia por tanto significativa.

- **Estadio tumoral**

La siguiente variable estudiada fue el estadio clínico ("c") y el estadio tras la QTN ("y") y su asociación con la RP.

No se encontraron diferencias significativas respecto a la RP, cuando se analizaron los estadios pre-QTN, objetivándose un 6,5% más de respuestas en el estadio cII que en el cIII. Sin embargo, al analizar el estadio tras la QTN, la tasa de RP se incrementa cuando aparecen en la pieza quirúrgica tumores en estadio I (80% de RP) o incluso desaparición del tumor por pRC, en 14 pacientes del estudio (100% de RP), alcanzando estos datos la significación estadística ($X^2 p=0,001$) (gráfico 4.23).

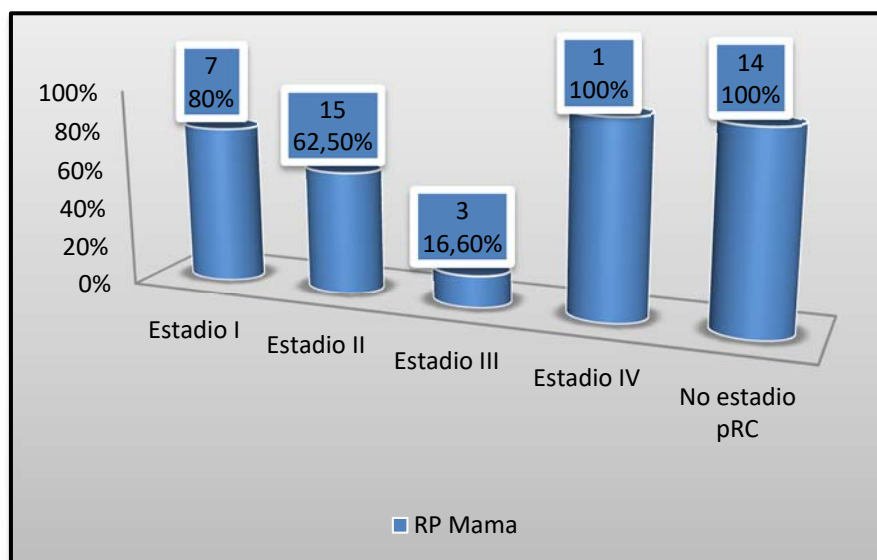


Gráfico 4.23: Asociación entre estadio tumoral "y" post-QTN y RP en la mama.

En la tabla 4.43 se resumen los resultados relacionados con la histopatología y la RP en la mama.

Variables histopatológicas y estadios n =63	No RP n =23	%	Si RP n =40	%	p
NÚMERO TUMORES: -1(n=41)	14	(34,1%)	27	(65,8%)	0,484
-2(n=15)	5	(33,3%)	10	(66,6%)	
-3(n=7)	4	(57,1%)	3	(42,8%)	
TIPO HISTOLÓGICO: -CDI (n=52)	16	(30,7%)	36	(69,2%)	0,120
-CLI (n=8)	5	(62,5%)	3	(37,5%)	
-CDI Especial(n=3)	2	(66,6%)	1	(33,3%)	
NECROSIS: -NO (n=32)	11	(34,3%)	21	(65,6%)	0,721
-SI (n=31)	12	(38,7%)	19	(61,2%)	
DISTRIBUCIÓN: -Único (n=40)	13	(32,5%)	27	(67,5%)	0,384
-Multifocal/Multicéntrico (n=23)	10	(43,4%)	13	(56,5%)	
º DIFERENCIACIÓN: -G1(n=3)	2	(66,6%)	1	(33,3%)	0,504
-G2(n=21)	8	(38%)	13	(61,9%)	
-G3(n=39)	13	(33,3%)	26	(66,6%)	
- IIc (n=37)	12	(40%)	25	(60%)	0,402
ESTADIO clínico - IIIc (n=25)	11	(45,4%)	14	(54,5%)	0,001
-IVc (n=1)	0	(0%)	1	(100%)	
-Iy (n=8)	1	(20%)	7	(80%)	
-IIy (n=26)	11	(37,5%)	15	(62,5%)	0,001
ESTADIO Postneoadyuvancia -IIIy (n=14)	11	(83,3%)	3	(16,6%)	
-IVy (n=1)	0	(0%)	1	(100%)	0,001
NO ESTADIO y por pRC(n=14)	0	(0%)	14	(100%)	

Tabla 4.43: Relación entre histopatología y estadificación tumoral con RP en la mama.

▪ Inmunohistoquímica (IHQ)

• HER 2 neu

Con respecto a esta variable, encontramos un aumento de la respuesta en tumores HER 2 + con un 66,6%, frente a un 62,2% de respuesta en tumores HER 2 negativos. Por tanto existe solo un 4,4% de diferencia entre los dos grupos y no es significativo este dato.

• RE c (10%) y RP c (10%)

Existe una clara tendencia a la significación estadística de ambas variables con respecto a la RP, en el sentido de que hay una mayor RP cuando ambos receptores hormonales codificados sobre el 10% son negativos, siendo los porcentajes de respuesta similares: RE c 10% de un 76,9% y RP c 10%, de un 75,8% con una χ^2 p=0,06.

En la tabla siguiente se resumen estos resultados:

IHQ (R H, Her 2 neu)	No RP		Si RP		p
	n =23	%	n =40	%	
HER 2: -negativo (n=45)	17	(37,7%)	28	(62,2%)	0,741
-positivo (n=18)	6	(33,3%)	12	(66,6%)	
RE c (10%): -negativo=26)	6	(23%)	20	(76,9%)	<u>0,06</u>
-positivo(n=37)	17	(45,9%)	20	(54%)	
RP c (10%): -negativo(n=29)	7	(24,1%)	22	(75,8%)	<u>0,06</u>
-positivo(n=34)	16	(47%)	20	(58,8%)	

Tabla 4.44: Asociación de RH y HER-2 con RP en la mama.

- **Ki 67 c (14%)**

El índice de proliferación celular Ki 67 codificado sobre el 14%, muestra una asociación estadísticamente significativa con el grado de RP del tumor en la mama (X^2 $p=0,02$), en sentido positivo, es decir, a mayor Ki 67, mejor RP obtenemos, alcanzando un porcentaje de 72,7%.

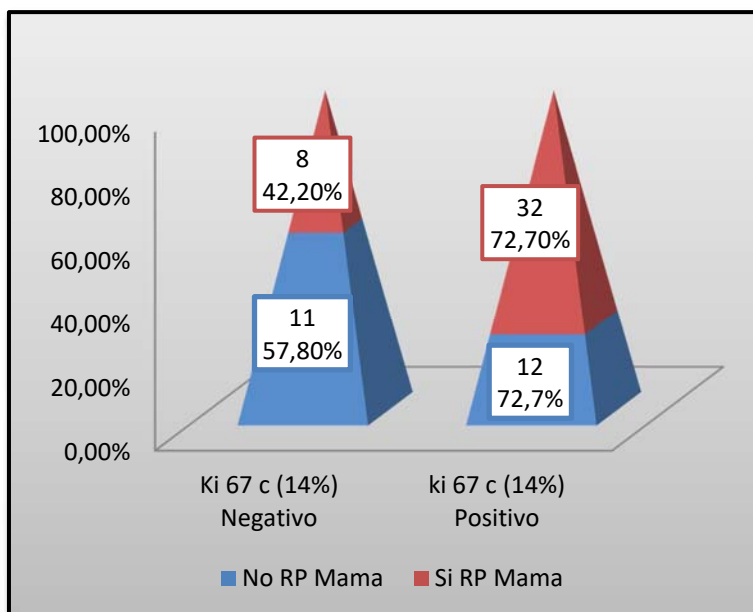


Gráfico 4.24: Asociación Ki 67 c (14%) y RP en la mama.

Si analizamos los valores absolutos como variables cuantitativas de los RE, RP, Ki 67(%), no encontramos diferencias significativas pero si una mayor respuesta patológica cuando los valores de RE y RP son más bajos y el Ki 67(%) más elevado, en comparación con el grupo de no respondedoras. (Tabla 4.45)

RH y Ki 67	No RP Media+/-DT IC (95%)	Si RP Media+/- DT IC (95%)	P
RE	53,7 +/-35,4 (0-35)	39,5 +/-42,3 (0-34,1)	0,162
RP	43+/-34,4 (0-32)	30,3 +/-38,5 (0-31,5)	0,186
Ki 67(%)	32,7 +/-28 (0-7,2)	39,8 +/-27,1 (0-7,4)	0,327

Tabla 4.45: Relación entre valores medios de RH y Ki 67 con RP en la mama.

- Perfil IHQ

No encontramos diferencias significativas ($X^2 p=0,363$) cuando analizamos la RP en función del inmunofenotipo tumoral, pero en nuestra serie, los tumores que mayor porcentaje de RP alcanzan son los HER 2 neu + con un 80% de respuestas, seguidos por los tumores TN con un 73,3% de las mismas. En la tabla siguiente vemos los resultados que relacionan el inmunofenotipo tumoral con la RP.

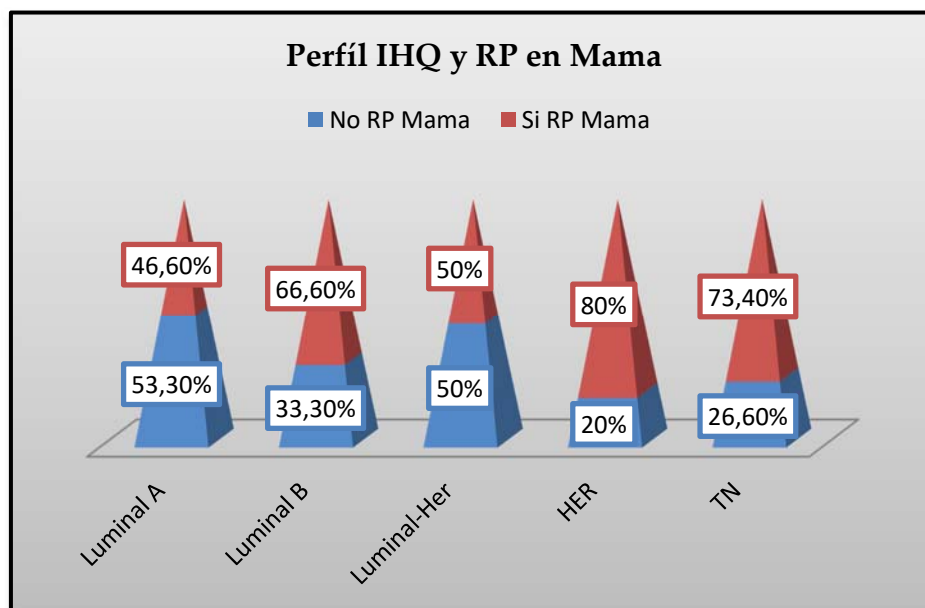


Gráfico 4.25: Asociación entre inmunofenotipos y RP en la mama.

- Tratamientos recibidos

No se han encontrado diferencias que relacionen de forma significativa la RP con el tipo de agente administrado en QTN, pero si objetivamos un mayor porcentaje de respuesta en las pacientes tratadas con AC+T en un valor de 80,4%, un 20% más de respuesta alcanzada que si tratamos solo con taxanos (60%) o ensayos especiales

(66,6%). No existen diferencias en cuanto a si se administra o no el tratamiento completo y la RP siendo el porcentaje de RP casi el mismo.

En cuanto al tratamiento con trastuzumab, tampoco se demuestra significación estadística para una mayor RP cuando este se utiliza en los tumores HER 2+, encontrando un porcentaje de respuesta incluso algo más elevado cuando no lo usamos (65,2%), al igual que ocurría al analizar la RR.

Estos resultados se resumen en la tabla siguiente:

Agente y Ciclos de QTN n=63	No RP n =23		Si RP n=40		p
		%		%	
QTN: -AC (n=1)	0	(0%,%)	1	(100%)	0,276
-AC+T (n=46)	9	(19,5%)	37	(80,4%)	
-T (n=10)	4	(40%)	6	(60%)	
-ESPECIALES (n=6)	1	(33,3%)	2	(66,6%)	
Ciclos					0,336
Completos: -NO (n=9)	2	(22,2%)	7	(77,7%)	
-SI (n=54)	21	(38,8%)	33	(61,1%)	
Trastuzumab: -NO (n=46)	16	(34,7%)	30	(65,2%)	0,640
-SI (n=17)	7	(41,1%)	10	(58,8%)	

Tabla 4.46: Relación entre tipo de QTN recibida, trastuzumab y RP en la mama.

La siguiente variable analizada relacionada con el tratamiento administrado fue el tipo de cirugía y la reconstrucción asociada a la misma.

Encontramos diferencias significativas en cuanto a la RP se refiere cuando se realizó cirugía conservadora sobre la mama alcanzando porcentajes de RP de hasta un 88,9% con una X^2 $p=0,008$. Cuando se realizó MRM, la RP descendió a un 53,4% (Gráfico 4.26).

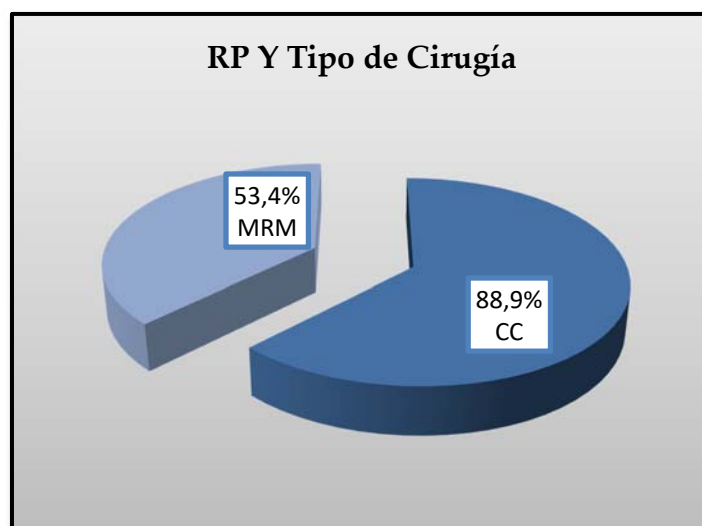


Gráfico 4.26: Relación entre cirugía realizada y RP.

La reconstrucción inmediata no influye significativamente en la respuesta aunque se percibe un discreto aumento de la misma cuando esta se realiza (75%).

Variable n=63	No RP n =23	%	Si RP n=40	%	p
Reconstrucción					0,469
Inmediata: -NO(n=55)	21	(38,1%)	34	(61,8%)	
-SI (n=8)	2	(25%)	6	(75%)	

Tabla 4.47: Relación reconstrucción inmediata y RP en la mama.

En cuanto al tratamiento hormonal adyuvante, no se encontraron diferencias significativas en la RP en relación con esta variable, aunque se observó un aumento en la respuesta cuando no se usó la misma, es decir, en tumores con RH negativos, lo que coincide con lo expuesto anteriormente.

Variable n=63	No RP n =23	%	Si RP n =40	%	p
TH Adyuvante: -NO(n=27)	7	(25,9%)	20	(74%)	0,131
-SI (n=36)	16	(44,4%)	20	(55,5%)	

Tabla 4.48: Asociación terapia hormonal adyuvante y RP en la mama.

▪ Aspectos relacionados con la BSGC

Al analizar los factores relacionados con esta técnica y su relación con la RP del tumor a la QTN en la mama, encontramos que:

-Existe asociación con una mayor RP (73,7%) cuando se realiza la BSGC que cuando no se realiza (59,1%) pero este dato no es significativo.

-Hay una mayor RP cuando el GC es positivo (100%) que cuando no lo es y este dato tiende a ser significativo (χ^2 p=0,077).

		Respuesta		Patológica (RP)		Total
		NO	SI			
BSGC	Negativo	0 0%	6 100%			6 100,0%
	<u>Positivo</u>	5 38,4%%	8 61,5%			13 100,0%
Total		23 36,5%	40 63,5%			63 100,0%

Tabla 4.49: Relación entre positividad o no de BSGC y RP en la mama.

-No existen diferencias con respecto a la RP si se realiza antes o después de la QTN, aunque el porcentaje de respuesta aumenta un poco en los casos en los que se realiza post-QTN (77,7% post-QTN, frente a 70% pre-QTN).

-En cuanto a la afectación axilar global y su relación con la RP, no existen diferencias apenas entre los grupos.

En la tabla siguiente se muestran los aspectos sobre la BSGC no significativos en el análisis estadístico.

BSGC n =63	No RR n =23		Si RR n =40		p
		%		%	
BSCG: -No (n=44)	18	(40,9%)	26	(59,1%)	0,270
-Si (n=19)	5	(26,3%)	14	(73,7%)	
BSGC: -Pre QTN (n=10)	3	(30%)	7	(70%)	0,701
-Post QTN(n=9)	2	(22,3%)	7	(77,7%)	
Afectación axilar: -No (n=25)	9	(36%)	16	(64%)	0,946
-Si (n=38)	14	(36,8%)	24	(63,2%)	

Tabla 4.50: Relación entre aspectos de BSGC y RP del tumor mamario.

▪ Aspectos relacionados con la respuesta(RR y RP)

Se ha estudiado la relación entre las diferentes formas de respuesta: cómo influye la RR y la RP en la axila en la RP del tumor mamario.

- **Forma de respuesta radiológica**

No se ha encontrado asociación significativa entre la forma de respuesta radiológica y la RP, aunque existe un leve aumento en el porcentaje de respuesta patológica en aquellos tumores que responden de forma fragmentada (69,2%), frente a un 63,8% de respuesta en aquellos con formas concéntricas. Como se refleja, hay una diferencia muy pequeña.

- **Respuesta Radiológica (RR)**

No podemos explicar la RP en función de la RR, pues no hay significación estadística en este dato, pero existe una mayor RP (69,7%) cuando hay RR asociada. En la tabla siguiente se muestran estas asociaciones con su respectiva X^2 p.

Variable n=63	No RP n=23	%	RP n =40	%	p
Forma de respuesta Radiológica:					0,506
-Concéntrica (n=47)	17	(36,1%)	30	(63,8%)	
-Fragmentada (n=13)	4	(30,7%)	0	(69,2%)	
-Mixta (n=3)	2	(66,6%)	1	(33,3%)	
RR :					0,283
-NO (n=30)	13	(43,3%)	17	(56,6%)	
-SI (n=33)	10	(30,3%)	23	(69,6%)	

Tabla 4.51: Relación entre RR y RP del tumor mamario.

- **Respuesta patológica axilar**

Cuando estudiamos este dato, si se establece una clara asociación entre ambas respuestas patológicas en mama y axila, de manera que, existe una mayor RP del tumor en la mama cuando hay mayor RP en axila; Así pues, las RP en mama y axila evolucionan en una misma dirección con una X^2 p=0,028.

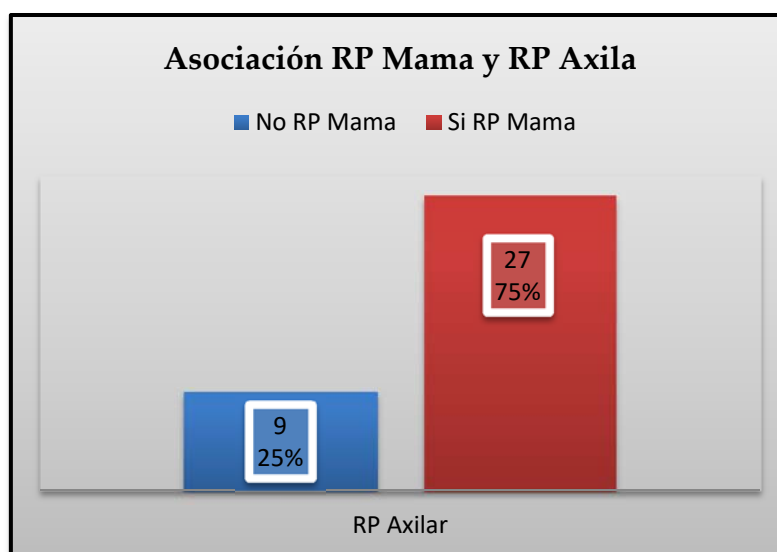


Gráfico 4.27: Asociación entre RP en mama y axila.

4.3.1.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y REGRESIÓN LOGÍSTICA

Al igual que se hizo para el análisis de la RR, se realizó un modelo de regresión logística multivariante introduciendo cada una de las variables que presentaron significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante de la RP.

Se estudió la relación existente entre las variables independientes de la serie con la RP y la bondad del estudio para su posible aceptabilidad.

En el modelo de regresión logística multivariante se mantuvieron como factores predictivos independientes significativos de la RP, únicamente el realce del tumor en la RM post-QTN con una $p = 0,0005$; perdiendo la significación estadística las 5 variables independientes restantes (tabla 4.52).

En la tabla siguiente, se muestran estos datos con la OR y respectivo IC 95% comparando los niveles de significación antes y después de introducir las variables en el modelo de análisis discriminante y regresión lineal.

Variable	Respuesta Análisis univariante p	Patológica Análisis multivariante y regresión logística OR (IC 95%)	(RP) p
Morfología tumoral pre-QTN en RM (Redonda/oval/lobulada/Irregular)	0,014		0,107
Tamaño post-QTN en RM	0,034		0,265
Realce tumoral post-QTN en RM (Heterogéneo/Homogéneo/Alta señal T2/Desaparición)	<u>0,0005</u>	12,38(3,1-49,04)	<u>0,0005</u>
Ki 67 c (14%) (Negativo/Positivo)	0,02		0,061
Cirugía realizada (CC/MRM)	0,008		0,432
Respuesta Patológica en axila (No/Si)	0,028		0,060

Tabla 4.52: Modelo de regresión logística de la Respuesta Patológica (RP) del tumor en la mama.

Al estudiar la relación entre las variables independientes con la RP encontramos que:

- La intensidad del realce tumoral en la RM post-QTN explica la RP del tumor a la QTN, a favor de los realces homogéneos o inexistentes para una mayor RP. Esta

variable tiene fortaleza para explicar el modelo, ya que la OR se aleja bastante de la unidad (12,38).

- Aunque no mantienen la significación estadística en el análisis multivariable, casi la logran el Ki 67 c (14%) y la RP axilar, y en el mismo sentido: a mayor índice de proliferación celular Ki 67 y mayor RP axilar, mayor RP del tumor mamario a la QTN.

Podemos afirmar como se muestra en la tabla asociada, que el modelo de estudio es significativo, explica entre el 0,241 y el 0,329 de la RP (según la R cuadrado de Cox y Snell y Nagelkerke), y clasifica correctamente el 73% de los casos, así como explica también su variabilidad y aceptabilidad.

	RP T mama Pronosticada		
RP T mama Observada	NO	SI	<u>% Correcto</u>
NO (n=23)	20	3	87%
SI (n=40)	14	26	65%
% Global			73%

Tabla 4.53: Bondad del estudio para evaluar la RP del tumor mamario.

4.3.1.3. PUNTOS DESTACABLES DE INTERÉS

- Se estudió la RP en todas las pacientes del estudio, siendo el porcentaje global de respuesta de un 63,5% con una tasa de pRC de un 22,2% (G5 de Miller y Payne).
- En el análisis univariante resultaron estadísticamente significativas en el grado de valoración de la RP, la morfología tumoral en RM pre-QTN, el tamaño del tumor y el realce del mismo en la RM post-QTN, el índice de proliferación celular Ki 67 c (14%), el tipo de cirugía realizada y la RP axilar a la QTN.
- Aunque en el análisis univariante no alcanzaron la significación estadística, tuvieron tendencia a la misma y por tanto pudieran ser variables relacionadas con posible respuesta patológica, la edad de la MP, tener antecedentes familiares de primer grado, positividad del GC, RE c (10%) y RP c (10%).
- El análisis multivariante y de regresión logística mostró que fue 12,38 veces más probable (IC 95%: 3,1-49,04) hallar RP en los casos donde la RM post-QTN muestra un realce tumoral homogéneo e incluso inexistente, que cuando el tumor presenta un realce intenso y heterogéneo en las imágenes de RM tras el

tratamiento. El resto de variables que resultaron significativas en el análisis univariante, dejaron de serlo cuando se realizó este análisis.

4.3.2. RP EN LA AXILA (RPA)

Se ha evaluado la respuesta patológica en los ganglios axilares que han tenido las 63 pacientes del estudio. Como se ha mencionado en material y métodos se han simplificado las categorías según Miller y Payne como no respuesta (grados B y C) y respuesta (grados A y D) para dicotomizar la variable RPG e interpretar los resultados más fácilmente.

4.3.2.1. PORCENTAJE GLOBAL DE RESPUESTA

Del total de pacientes del estudio, se ha obtenido un porcentaje de RPA de 57,2% (36 pacientes) y un porcentaje de no respuesta de un 42,8% (27 pacientes), (tabla 4.54).

RPA	Frecuencia	Porcentaje
Si	36	57,2
No	27	42,8
Total	63	100,0

Tabla 4.54: Tasa y porcentaje de RPA (2 categorías).

4.3.2.2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RPA

4.3.2.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se analizaron todo el conjunto de variables; clínico-epidemiológicas, radiológicas (RM), histopatológicas y de estadificación, inmunohistoquímicas, tratamiento administrado, BSGC y su asociación o influencia con la RPA a la QTN.

- Aspectos clínico-epidemiológicos

- **Edad**

La media de edad entre las pacientes que presentaron respuesta fue de 46,2+/- Dt 8 (IC 95%: 0%-5%), sin apenas variaciones cuando la comparamos con la media de edad entre las no respondedoras que fue de 46,7 +/- Dt 8 (IC 95%:0%-5%). Sin embargo cuando estudiamos la edad de la MQ, las pacientes que responden presentaron la MQ un año más tarde (12,3 años) que las no respondedoras (11,7 años) siendo esta diferencia significativa con una X² p=0,043.

Con respecto a la edad de la MP, ocurre lo mismo que en la RP en la mama y es que aún, siendo las diferencias pequeñas, existe una tendencia a la significación estadística en el hecho de que las pacientes con RPA, presentan la MP un año más tarde (48,7 años +/- Dt 3, IC 95%:0%-0,2%) que en el grupo de no respuesta (47,1 años +/- Dt 3, IC 95%:0%-0,2%), con una $X^2 p=0,07$.

Como se muestra en la tabla siguiente, no hubo diferencias en cuanto a la edad de la primera gestación y el número de gestaciones en relación con la RPA.

Variable	No RPA Media+/-DT IC (95%)	Si RPA Media+/-DT IC (95%)	p
Edad(n=63)	46,7 +/- 8 (0-5)	46,2 +/- 8 (0-5)	0,794
Edad MQ(n=63)	11,7 +/- 1 (0-0,2)	12,3 +/- 1 (0-0,2)	0,043
Edad MP(n=63)	47,1 +/- 3 (0-0,2)	48,7 +/- 3 (0-0,2)	0,07
Edad 1ª Gestación(n=44)	29,2 +/- 4 (0-1)	27,3 +/- 3 (0-1)	0,708
Total n=63	27(42,8%)	36(57,2%)	

Tabla 4.55: Media de edad en función de la respuesta patológica axilar.

- **Menopausia**

La mayoría de las pacientes del estudio que presentaron RPA, eran menopáusicas; con un porcentaje de respuesta del 75%. Este dato es tendente a la significación estadística. ($X^2 p=0,095$).

- **Gestaciones previas**

No existe significación estadística para esta variable y su relación con la RPA, pero existe casi un 20% más de RPA cuando las enfermas habían tenido hijos con respecto al grupo sin hijos.

Entre las pacientes que habían tenido hijos, el número medio de embarazos en las respondedoras fue de 1,5 +/- Dt 1,1 (IC 95%:0%-1%), y en el grupo de no respuesta, algo mayor, de 1,8 +/- Dt 1,5 (IC 95%:0%-1%), pero esta diferencia no fue significativa ($X^2 p=0,580$).

- **Tabaquismo**

No existen diferencias entre los grupos de respuesta con respecto a esta variable, ya que los porcentajes de RPA son similares entre las fumadoras y no fumadoras.

- **Lactancia**

El porcentaje de RPA fue algo superior (65,7%) en el grupo que había dado lactancia materna natural a sus hijos, que en el grupo que no la había ofrecido (46,4%), siendo esta diferencia no significativa.

- **Terapia Hormonal: (Achos/ Ths)**

Respecto a la variable dicotomizada, el porcentaje de RPA en pacientes que habían utilizado achos o ths fue del 76,4%, mientras que en pacientes que no usaron estos fármacos fue menor, 50%, encontrando significación estadística en esta diferencia ($X^2 p=0,059$). En el gráfico siguiente se refleja este dato:

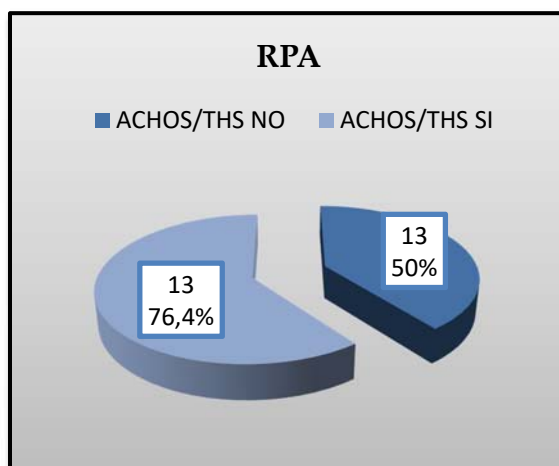


Gráfico 4.28: RPA en función del uso de Achos o Ths.

- **Antecedentes Familiares de primer grado**

No se ha encontrado asociación entre esta variable y el grado de RPA, siendo los porcentajes de respuesta ganglionar muy similares entre los grupos como se ve en la tabla resumen 4.71.

- **Antecedentes Personales de CM**

Al igual que ocurría anteriormente, tampoco los antecedentes personales de CM parecen influir en el grado de RPA, observándose respuestas en ganglios algo mayores (66,6%) cuando existían estos antecedentes, que cuando no los presentaban (56,6%).

- **BRCA 1 y 2**

Con respecto a esta variable no hay diferencias entre los grupos de respuesta en función de la presencia de síndromes genéticos de este tipo, ya que los porcentajes de respuesta son idénticos tanto si son portadoras de la mutación o no.

- **Procedencia de la paciente**

Se objetiva una mayor RPA (70%), cuando la paciente proviene de programas de screening que cuando consulta a demanda (54,8%) no siendo esta diferencia significativa.

- **Motivo de consulta**

No existen diferencias en la respuesta ganglionar, en dependencia del motivo de consulta; aunque se ha encontrado una RPA ligeramente superior cuando la enferma consulta por una retracción mamaria (60%).

- **Percepción de la lesión**

Existe una tendencia a la significación estadística con respecto a esta variable, en el sentido de que hay una mayor RPA en las pacientes que no perciben la lesión en la mama, como ocurría con la RP mamaria, siendo la χ^2 $p=0,073$.

	Respuesta	Patológica Axilar	(RPA)	
		NO	SI	Total
Percepción de la lesión	NO	0 0%	4 100%	4 100,0%
	SI	27 45,7%	32 54,3%	59 100,0%
Total		27 42,8%	36 57,2%	63 100,0%

Tabla 4.56: Asociación entre percepción de la lesión y RPA.

- **Tipo de lesión en MMG**

El tipo de lesión encontrada en la MMG no influye en la RPA, encontrando un leve aumento en la respuesta cuando la lesión presentada en la mamografía es la alteración estructural con un 66,6% de RPA.

- **Tipo de lesión en Ecografía**

De la misma manera, también encontramos una mayor RPA cuando la lesión presentada en la ecografía es la alteración estructural con un porcentaje de respuesta del 60% frente a un 56,2% de respuesta cuando la lesión es el nódulo. Esta diferencia tampoco presenta significación estadística.

- **Clasificación BIRADS**

No existe influencia o asociación entre esta clasificación (tanto en MMG como en Ecografía) y la respuesta patológica en ganglios axilares, encontrándose en ambas imágenes una mayor RPA cuando la lesión fue clasificada como BIRADS 4 con un porcentaje de respuesta alrededor del 60%. Este dato tampoco fue significativo estadísticamente.

A continuación se resumen en la siguiente tabla los datos relacionados con estas variables anteriormente descritas:

V. Clínico-epidemiológicas n=63	No RPA n=27		Si RPA n=36		p
		%		%	
MP: -NO (n=47)	23	(48,9%)	24	(51%)	<u>0,095</u>
-SI (n=16)	4	(25%)	12	(75%)	
Gestaciones: -NO (n=19)	11	(57,8%)	8	(42,1%)	0,113
-SI (n=44)	16	(36,3%)	28	(63,6%)	
Tabaquismo: -NO (n=42)	18	(42,8%)	24	(57,1%)	1
-SI (n=21)	9	(42,8%)	12	(57,1%)	
Lactancia: -NO (n=28)	15	(53,5%)	13	(46,4%)	0,124
-SI (n=35)	12	(34,2%)	23	(65,7%)	
Achos/Ths: -NO (n=46)	23	(50%)	23	(50%)	0,059
-SI (n=17)	4	(23,5%)	13	(76,4%)	
AF 1er Grado: -NO (n=44)	19	(43,1%)	25	(56,8%)	0,937
-SI (n=19)	8	(42,1%)	11	(57,8%)	
AP CM: -NO (n=60)	26	(43,3%)	34	(56,6%)	0,733
-SI (n=3)	1	(33,3%)	2	(66,6%)	
BRCA: -NO (n=56)	24	(42,8%)	32	(57,1%)	1
-SI (n=7)	3	(42,8%)	4	(57,1%)	
ORIGEN: -Demanda (n=53)	24	(45,2%)	29	(54,7%)	0,370
-Screening (n=10)	3	(30%)	7	(70%)	
LESIÓN: -Nódulo (n=52)	22	(42,3%)	30	(57,6%)	0,503
-Retracción (n=10)	4	(40%)	6	(60%)	
-Telorragia (n=1)	1	(100%)	0	(0%)	
PALPABLE: -NO (n=4)	0	(0%)	4	(100%)	<u>0,073</u>
-SI (n=59)	27	(45,7%)	32	(54,2%)	
Lesión MMG: -Nódulo (n=39)	18	(46,1%)	21	(53,8%)	0,757
-Microcalcificaciones (n=15)	6	(40%)	9	(60%)	
-Alteración estructura (n=9)	3	(33,3%)	6	(66,6%)	
Lesión ECO: -Nódulo (n=48)	21	(43,7%)	27	(56,2%)	0,798
-Alteraciones estructura (n=15)	6	(40%)	9	(60%)	
BIRADS MMG: -3(n=2)	1	(50%)	1	(50%)	0,922
-4(n=25)	10	(40%)	15	(60%)	
-5(n=36)	16	(44,4%)	20	(55,5%)	
BIRADS ECO: -4(n=26)	10	(38,4%)	16	(61,5%)	0,555
-5(n=37)	17	(45,9%)	20	(54,05%)	

Tabla 4.57: Asociación de las variables clínico-epidemiológicas con RPA.

- Aspectos relacionados con la RM antes y después de la QTN

Se han analizado las variables relacionadas con la RM antes y tras la QTN y su relación con la RPA. En la RM se han valorado de forma global el tumor y los ganglios axilares y hemos tratado de interpretar su posible relación con la respuesta patológica en la axila tras administrar la QTN y realizar la cirugía.

En resumen no hemos encontrado asociación significativa de ninguna de las variables en la imagen de RM, (tanto antes como después de la QTN), con la RPA. Tan solo el tamaño del tumor en la RM post-QTN presenta una tendencia asociativa con una mayor RPA a favor de tamaños más pequeños con una media de 1,7cm +/- Dt 4 (IC 95%:0%-1,8%) entre los tamaños tumorales del grupo en el que hubo respuesta (χ^2 $p=0,064$). Esto significa que a mayor disminución en el tamaño tumoral entre las imágenes de RM, más posibilidad de tener respuesta patológica en los ganglios.

No obstante analizaremos todas las variables relacionadas con la RM, en primer lugar con la RM basal o pre-QTN:

- **Tamaño tumoral RM pre-QTN**

El tamaño tumoral objetivado a priori en la RM, no es factor predictivo de respuesta patológica axilar, no existiendo diferencias entre grupos de respuesta en función del mismo (tabla 4.58). El tamaño medio encontrado en la RM basal en el grupo que obtuvo respuesta fue de 4,0cm+/-Dt 1,8 (IC 95%:0%-1,5%) y en el grupo de no respondedoras fue algo mayor, de 4,7cm+/- Dt 1,6 (IC 95%:0%-1,5%). No son significativos estos valores.

Ocurre lo mismo con el pico de máximo realce en la curva cinética de la RM basal, encontrando valores medios más bajos en el grupo de respuesta: 134,66+/- Dt 34,5 (IC 95%:0%-51,6%), siendo este dato no significativo estadísticamente.

VARIABLES RM pre-QTN	No RPA Media+/- Dt.IC (95%)	Si RPA Media+/- Dt IC (95%)	p
Tamaño	4,7+/-1,6 (0-1,5)	4,0+/-1,8 (0-1,5)	0,145
Pico máximo realce	153,09+/-45,9 (0-47,1)	134,66+/-34,5 (0-51,6)	0,201

Tabla 4.58: Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM pre-QTN y asociación con RPA.

- **Morfología tumor RM pre-QTN**

Hubo una mayor respuesta patológica en los ganglios axilares cuando las formas del tumor eran lobuladas y ovas (80% y 75% respectivamente) que cuando fueron redondas o irregulares.

- **Bordes del tumor RM pre-QTN**

Se objetivó una mayor RPA no significativa, cuando los bordes del tumor eran bien definidos o regulares (70%), frente a tumores con bordes irregulares (53,8%).

- **Curva RM pre-QTN**

No encontramos apenas diferencia en la respuesta en función de esta variable; es decir, el tipo de curva cinética de la RM basal no se asocia con el grado de RPA, aunque encontramos un leve aumento de la respuesta ganglionar cuando la curva es de tipo 2 o en meseta (66,6%) que en el resto.

- **Realce peritumoral RM pre-QTN**

En aquellos tumores con un realce marcado en el tejido mamario circundante al tumor, se encuentra RPA en algo más de la mitad de ellos (57,6%). En un único caso que presentó un mínimo realce, hubo RPA.

- **Realce tumoral RM pre-QTN**

Cuando analizamos esta variable, se aprecia una RPA mayor cuando el tumor realza de forma heterogénea, con un 66,6% de respuesta, o apenas realza (77,7%). Sin embargo, cuando el realce es homogéneo o mantiene una alta señal en T2, el porcentaje de respuesta es menor.

A continuación se muestra la tabla 4.59 resumiendo estos datos relacionados con la RM basal:

V. RM pre-QTN(n =63)	No RPA n =27	%	Si RPA n =36	%	p
MORFOLOGÍA: -Redonda(n=10)	5	(50%)	5	(50%)	0,333
-Oval (n=4)	1	(25%)	3	(75%)	
-Lobulada(n=10)	2	(20%)	8	(80%)	
-Irregular(n=39)	19	(48,7%)	20	(51,2%)	
BORDES: -Regulares(n=10)	3	(30%)	7	(70%)	0,437
-Irregulares(n=52)	24	(46,1%)	28	(53,8%)	
-No Bordes(n=1)	0	(0%)	1	(100%)	
CURVA: -Ascendente(n=2)	1	(50%)	1	(50%)	0,417
-Meseta(n=27)	9	(33,3%)	18	(66,6%)	
-Lavado(n=34)	17	(50%)	17	(50%)	
REALCE					0,484
PERITUMORAL: -Mínimo(n=1)	0	(0%)	1	(100%)	
-Moderado(n=3)	2	(66,6%)	1	(33,3%)	
-Marcado(n=59)	25	(42,3%)	34	(57,6%)	
REALCE INTERNO					0,202
TUMOR: -Heterogéneo(n=21)	7	(33,3%)	14	(66,6%)	
-Homogéneo(n=6)	4	(66,6%)	2	(33,3%)	
-Alta señal T2(n=27)	14	(51,8%)	13	(48,1%)	
-No realce (n=9)	2	(22,2%)	7	(77,7%)	

Tabla 4.59: Relación variables RM pre-QTN y RPA.

A continuación se describe la relación entre las variables relacionadas con la RM post-QTN y la RPA:

- **Tamaño tumoral RM post-QTN**

Si estudiamos la variable tamaño tumoral en la RM post-QTN, se objetiva una tendencia a la significación estadística con respecto a la misma, encontrando tamaños entre las respondedoras de 1,7 cm +/- Dt 4 (IC 95%:0%-1,8%), es decir una disminución de 3 cm aproximadamente con respecto al tamaño tumoral antes del tratamiento (χ^2 $p=0,064$). Este dato se mantiene en consonancia con los resultados obtenidos al analizar la RP del tumor en la mama.

En cuanto al pico de máximo realce en la curva post-QTN, se encuentra muy poca diferencia entre los grupos de respuesta como se refleja en la tabla siguiente junto al dato del tamaño tumoral.

Variables RM post-QTN	No RPA Media+/- Dt IC (95%)	Si RPA Media+/- Dt IC (95%)	p
Tamaño	2,6+/-2 (0-1,7)	1,7+/-4 (0-1,8)	<u>0,064</u>
Pico máximo realce	139,12+/- 44,7 (0-51,5)	124,08+/- 33,2 (0-59,7)	0,378

Tabla 4.60: Variables cuantitativas relacionadas con el tumor en RM post-QTN y asociación con RPA.

- **Morfología del tumor RM post-QTN**

No existe relación entre la morfología que muestra el tumor en la RM post-QTN y la respuesta patológica en los ganglios axilares, aunque encontramos más RPA en formas lobuladas en la RM tras la QTN con un porcentaje de respuesta del 60%.

- **Bordes del tumor RM post-QTN**

Como es lógico, cuando ha desaparecido el tumor en la RM tras QTN, más posibilidad de RPA (70%), frente a los casos en los que el tumor sigue permaneciendo tanto con bordes regulares como irregulares.

- **Curva RM post-QTN**

Al igual que ocurría en la RM antes de la QTN, el tipo de curva cinética en la misma no influye en el grado de RPA, encontrando mayor respuesta en los casos con curva ascendente (60%) y por supuesto cuando no hay curva de captación por rRC.

- **Realce peritumoral RM post-QTN**

Al igual que en la RM basal, cuando los tejidos mamarios circundantes al tumor no realzan o presentan un realce mínimo tras la QTN, hay un mayor porcentaje de RPA (80% y 64,2% respectivamente), mientras que con realces moderados o marcados la RPA es menor.

- **Realce tumoral RM post-QTN**

Cuando estudiamos este dato con respecto a la variable dicotomizada de RPA, encontramos mayor respuesta cuando el tumor no realza en la RM realizada tras la QTN (73,3%), aunque este dato no es significativo como en los casos anteriores.

En la tabla que se muestra a continuación se resumen estos resultados:

V.RM post-QTN n =63	No RPA n =27	%	Si RPA n =36	%	p
MORFOLOGÍA: -Redonda(n=1)	0	(0%)	1	(100%)	0,922
-Oval (n=4)	2	(50%)	2	(50%)	
-Lobulada(n=5)	2	(40%)	3	(60%)	
-Irregular (n=43)	19	(44,1%)	24	(55,8%)	
-Desaparición(n=10)	4	(40%)	6	(60%)	
BORDES: -Regulares (n=2)	1	(50%)	1	(50%)	0,663
-Irregulares(n=51)	23	(45,0%)	32	(54,9%)	
-No Bordes (n=10)	3	(30%)	7	(70%)	
CURVA: -Ascendente (n=30)	12	(40%)	18	(60%)	0,960
-Meseta (n=22)	10	(45,4%)	12	(54,5%)	
-Lavado (n=6)	3	(50%)	2	(50%)	
-Sin curva (n=5)	2	(40%)	3	(60%)	
REALCE					0,758
PERITUMORAL: -Mínimo (n=14)	3	(35,7%)	9	(64,2%)	
-Moderado (n=22)	11	(50%)	15	(50%)	
-Marcado (n=22)	10	(45,4%)	11	(54,5%)	
-No realce (n=5)	1	(20%)	4	(80%)	
REALCE INTERNO					0,132
TUMOR: -Heterogéneo (n=28)	12	(42,8%)	16	(57,1%)	
-Homogéneo (n=14)	6	(42,8%)	8	(57,1%)	
-Alta señal enT2 (n=6)	5	(83,3%)	1	(16,6%)	
-No Realce (n=15)	4	(26,6%)	13	(73,3%)	

Tabla 4.61: Resumen de variables cualitativas relacionadas con el tumor en RM post-QTN y asociación con RPA.

▪ Aspectos relacionados con la H-P y Estadificación tumoral

• **Carcinoma ductal in situ (CDIS)**

Se ha analizado la posible influencia de la presencia de CDIS en la RPA, al igual que para otros tipos de respuestas, no encontrando asociación significativa entre los grupos como se refleja en la tabla siguiente. El valor medio registrado de CDIS en el grupo en el que se obtuvo respuesta fue de 17,6+/- Dt 25,8 (IC 95%:0%-8%) y fue de 14,3+/- 19,3 (IC 95%:0%-8,4%) en el grupo de no respondedoras.

	No RPA Media+/- DT IC (95%)	Si RPA Media+/- DT IC (95%)	p
CDIS %	14,3+/-19,3 (0-8,4)	17,6+/-25,8 (0-8)	0,556

Tabla 4.62: Porcentaje de CDIS asociado entre los grupos de RPA.

- **Número de tumores**

Con respecto a esta variable, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con la RPA, ya que existe una mayor respuesta patológica en los ganglios axilares (65,9% y $X^2 p=0,037$) cuando existe un solo tumor de mama, que cuando hubo 2 o 3 tumores.

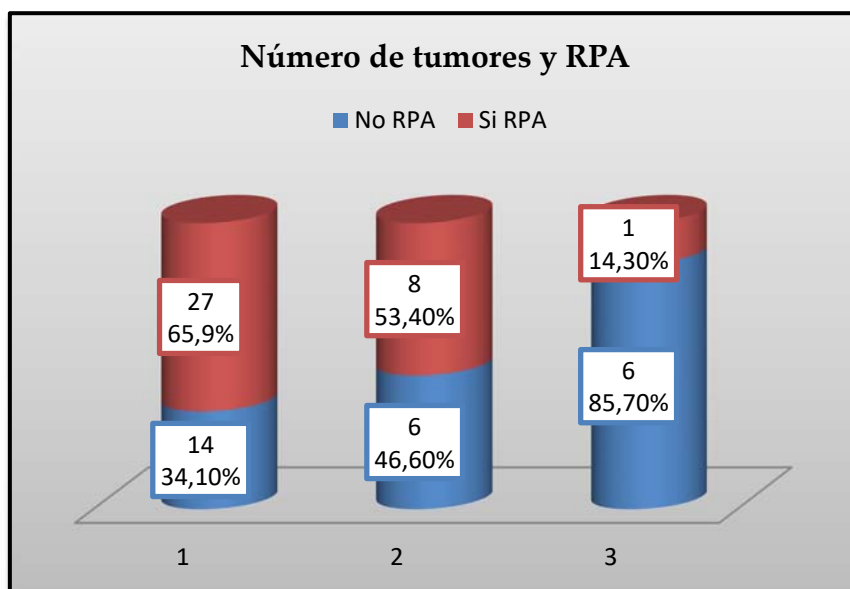


Gráfico 4.29: Relación entre número de tumores y RPA.

- **Tipo Histológico**

No se puede afirmar que habrá una mayor RPA cuando se trate de un tipo histológico concreto pues no hay significación estadística, pero en la serie, existe una mayor RPA cuando se trataban de CDI con un porcentaje de RPA de 61,5%.

- **Distribución tumoral**

Encontramos una asociación significativa con respecto a esta variable y el tipo de RPA, ya que cuando el tumor es único se objetiva una RPA mayor (67,5%) que cuando es multifocal o multicéntrico (39,2%); $X^2 p=0,028$.

	Respuesta	Patológica Axilar (RPA)		
		NO	SI	Total
	Único	13 32,5%	27 67,5%	40 100%
Distribución	Multifocal/Multicentrico	14 60,8%	9 39,2%	23 100,0%
Total		27 42,8%	36 57,2%	63 100,0%

Tabla 4.63: Asociación distribución tumoral y RPA.

- **Grado de diferenciación tumoral**

Encontramos mayor RPA cuando el tumor es G3 que cuando es G1 o G2, con un porcentaje de respuesta de 61,5%, pero esta diferencia no resulta significativa.

- **Necrosis**

No existen diferencias entre los grupos de respuesta en relación con esta variable, tan solo encontramos un leve aumento de la RPA (de un 2,2%) en las pacientes que asociaban necrosis en el tumor.

- **Estadio tumoral**

Al analizar esta variable, tanto los estadios clínicos ("c") como los estadios postneoadyuvancia ("y"), encontramos asociación con RPA.

Con respecto al estadio clínico "c", antes de QTN, existe una tendencia a presentar mayor RPA cuando se trata de estadios II, con un porcentaje de respuesta del 80%. Sólo existía en la serie un caso en estadio IV, y presentó RPA. (χ^2 p=0,088).

	Respuesta	Patológica Axilar (RPA)		Total
		NO	SI	
	II	11 (20%)	26 (80%)	37 100,0%
Estadio Clínico "c"	III	16 (63,6%)	9 (36,3%)	25 100,0%
	IV	0 (0%)	1 (100%)	1 100,0%
Total		27 42,8%	36 57,2%	63 100,0%

Tabla 4.64: Relación estadio clínico pre-QTN y RPA.

Tras la QTN, encontramos que existe una RPA del 100% cuando se pasa a estadios I tras el tratamiento, cuando hay pRC en mama (14 pacientes y 22,2% de los casos de la serie), y en el único caso en estadio IV de la serie, también se objetivó RPA tras la QTN. Estas diferencias son estadísticamente significativas con una χ^2 p=0,0005.

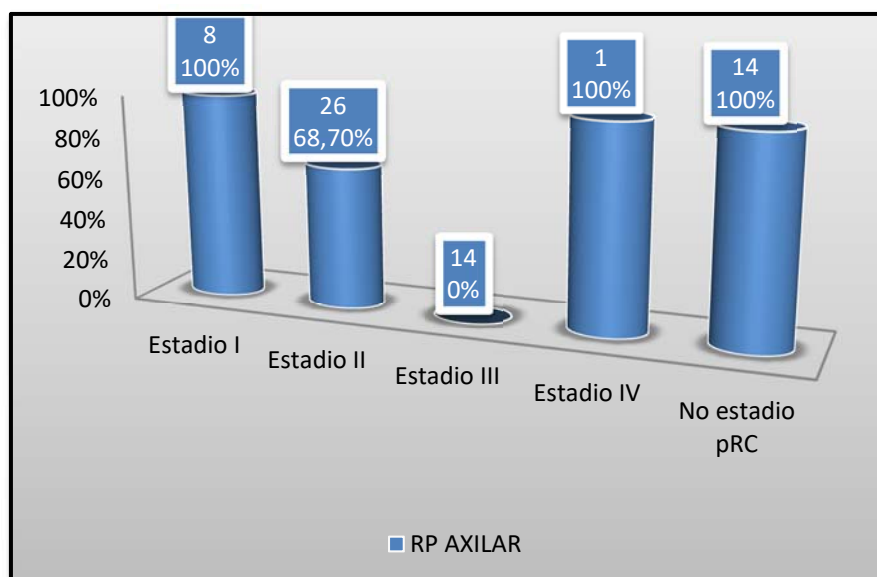


Gráfico 4.30: Relación estadio clínico post-QTN y RPA.

A continuación, se muestra una tabla resumen con estos datos acerca de la H-P y Estadificación y su asociación o no con la RPA:

Variables histopatológicas y estadios n =63	No RPA n =27	%	Si RPA n =36	%	p
NÚMERO TUMORES: -1(n=41)	14	(34,1%)	27	(65,8%)	0,037
-2(n=15)	5	(46,6%)	8	(53,3%)	
-3(n=7)	6	(85,7%)	1	(14,2%)	
TIPO HISTOLÓGICO: -CDI (n=52)	20	(38,4%)	32	(61,5%)	0,306
-CLI (n=8)	5	(62,5%)	3	(37,5%)	
-CDI Especial(n=3)	2	(66,6%)	1	(33,3%)	
NECROSIS: -NO (n=32)	14	(43,7%)	18	(56,2%)	0,884
-SI (n=31)	13	(41,9%)	18	(58,0%)	
DISTRIBUCIÓN: -Único (n=40)	13	(32,5%)	27	(67,5%)	0,028
-Multifocal/Multicéntrico (n=23)	14	(60,8%)	9	(39,1%)	
º DIFERENCIACIÓN: -G1(n=3)	3	(100%)	0	(0%)	0,116
-G2(n=21)	9	(42,8%)	12	(57,1%)	
-G3(n=39)	15	(38,4%)	24	(61,5%)	
- IIc (n=37)	11	(20%)	26	(80%)	<u>0,088</u>
ESTADIO clínico - IIIc (n=25)	16	(63,6%)	9	(36,3%)	
- IVc (n=1)	0	(0%)	1	(100%)	
- Iy (n=8)	1	(0%)	7	(100%)	0,0005
ESTADIO PostNeoadyuvancia -IIy(n=26)	12	(31,2%)	14	(68,7%)	
-IIIy (n=14)	14	(100%)	0	(0%)	
ESTADIO IVy (n=1)	0	(0%)	1	(100%)	
NO ESTADIO y por pRC (n=14)	0	(0%)	14	(100%)	

Tabla 4.65: Relación entre H-P y Estadificación con RPA.

- Inmunohistoquímica (IHQ)

- **HER 2 neu**

En relación a esta variable y en nuestra serie de pacientes, encontramos mayor RPA en las pacientes con tumores HER 2 +, al igual que ocurría en la RP en la mama, y con un porcentaje de respuesta del 66,6% frente a un 53,3% de respuesta en los tumores HER 2 negativo. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

- **RE c (10%) y RP c (10%)**

Existe una asociación estadísticamente significativa entre los valores de los RH codificados sobre el 10% y la RPA. Hay una mayor RPA cuando los tumores son RH negativos, con una respuesta para RE c (10%) y RP c (10%) del 84,7% y del 82,8% respectivamente y una $X^2 p=0,0005$. (Tablas 4.66 y 4.67)

Respuesta	Patológica Axilar	(RPA)	
		NO	SI
Negativo	4	22	26
	15,3%	84,7%	100%
RE c (10%) Positivo	23	14	37
	62,1%	37,9%	100,0%
Total	27	36	63
	42,8%	57,2%	100,0%

Tabla 4.66: Relación entre RE c (10%) y RPA.

Respuesta	Patológica Axilar	(RPA)	
		NO	SI
Negativo	5	24	29
	17,2%	82,8	100%
RP c (10%) Positivo	22	12	34
	64,7%	35,3%	100,0%
Total	27	36	63
	42,8%	57,2%	100,0%

Tabla 4.67: Relación entre RP c (10%) y RPA.

- **Ki 67 c (14%)**

Al igual que para la RP, existe una relación estadísticamente significativa ($X^2p=0,032$) acuerdo con este índice de proliferación celular, de modo que en los tumores con Ki 67 (14%) sobre este valor, presentan un mayor porcentaje de RPA (65,9%).

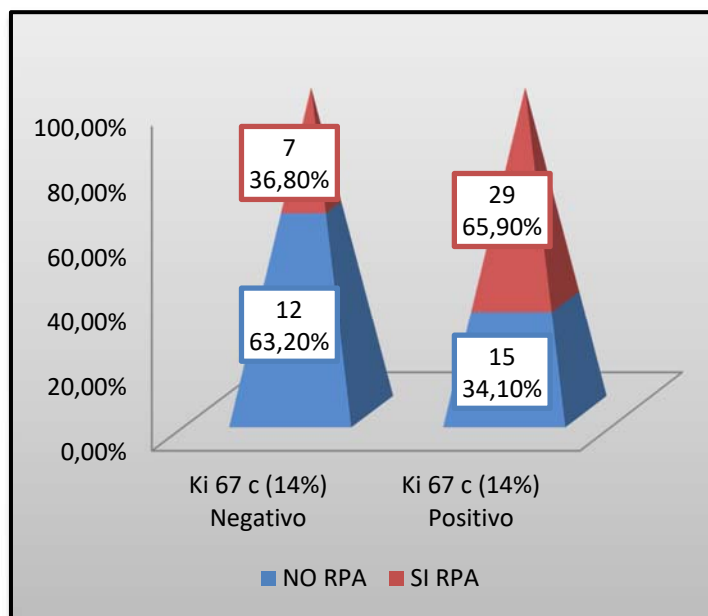


Gráfico 4.31: Asociación entre Ki 67 c (14%) y RPA.

Si analizamos los RH y el Ki 67(%) con sus valores absolutos como variables cuantitativas, también encontramos una asociación estadísticamente significativa en el caso de los RH y tendente a la misma en el caso de Ki 67(%). El sentido de esta asociación es el mismo que en sus valores codificados, es decir, RH con valores más bajos y Ki 67 (%) más elevado se asocian a una mayor RPA. (Tabla 4.68)

RH y Ki 67	No RPA Media+/-Dt IC (95%)	Si RPA Media+/- Dt IC (95%)	P
RE	66,8 +/-34,5 (20,5-56,8)	28,1+/-36,3 (20,6-56,7)	0,0005
RP	55,1+/-35,8 (12,4-47,5)	22,1 +/-33,4 (12,2-47,7)	0,0005
Ki 67(%)	29,8 +/-25,3 (-26,5-0,8)	42,7 +/-28 (-26,3-0,6)	<u>0,06</u>

Tabla 4.68: Relación entre RH y Ki 67 (%) con RPA.

- **Perfil IHQ**

En nuestra serie de pacientes, existe una asociación estadísticamente significativa entre el inmunofenotipo tumoral y la RPA con una $X^2 p=0,011$.

Podemos afirmar que existe mayor RPA en los tumores HER 2+ (90% de RPA) seguidos por los tumores TN (80% de RPA). Los tumores Luminales y los Luminales-Her se asociaron con una respuesta ganglionar menor como se puede ver en el gráfico siguiente:

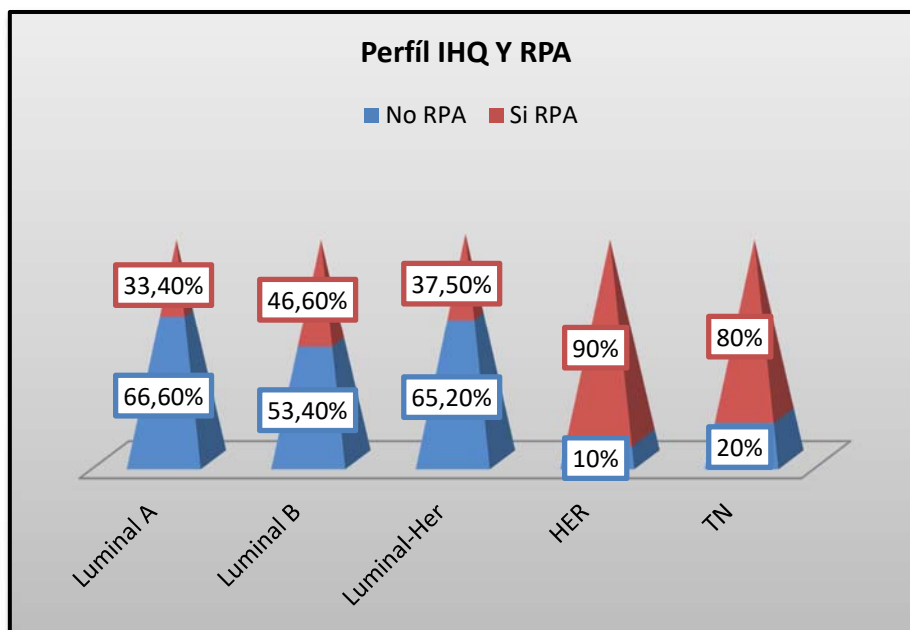


Gráfico 4.32: Asociación entre inmunofenotipos y RPA.

▪ Tratamientos recibidos

Al igual que ocurría en el análisis univariante al estudiar la RP, no existe una asociación significativa entre el tipo de régimen de QTN administrado y el grado de RPA. Aun así, encontramos una mayor respuesta en ganglios cuando se administra la combinación de AC+T, con un porcentaje de respuesta de 56,5%.

Tampoco se puede afirmar que al dar todos los ciclos se obtenga más respuesta que en ciclos incompletos.

La administración de trastuzumab en tumores HER 2 + parece incrementar la RPA en un 10% frente a los casos donde no se ha utilizado, siendo esta diferencia no significativa.

En la tabla siguiente se reflejan resumidos estos datos:

Agente y Ciclos de QTN n=63		No RPA n =27		Si RPA n=36		p
			%		%	
QTN: -AC	(n=1)	0	(0%)	1	(100%)	0,508
-AC+T	(n=46)	20	(43,4%)	26	(56,5%)	
-T	(n=10)	5	(50%)	5	(50%)	
-ESPECIALES	(n=6)	3	(50%)	3	(50%)	
Ciclos Completos: -NO(n=9)						0,533
	-SI (n=54)	3	(33,3%)	6	(66,6%)	
		24	(44,4%)	30	(55,5%)	
Trastuzumab:	-NO(n=46)	21	(45,6%)	25	(54,3%)	0,461
	-SI (n=17)	6	(35,2%)	11	(64,7%)	

Tabla 4.69: Relación entre tipo de QTN recibida, trastuzumab y RPA.

En cuanto al tipo de cirugía realizada, existe una asociación significativa entre el realizar CC y mayor respuesta patológica ganglionar con un porcentaje asociado de respuesta de 77,7% y una X^2 $p=0,036$ (Tabla 4.70)

	Respuesta	Patológica Axilar (RPA)		Total
		NO	SI	
CC		4	14	18
		22,3%	77,7%	100%
Cirugía	MRM	23	22	45
		51,1%	48,9%	100,0%
Total		27	36	63
		42,8%	57,2%	100,0%

Tabla 4.70: Relación entre cirugía realizada y RPA.

La reconstrucción inmediata no influye significativamente en la RPA, aunque se da un leve aumento de respuesta cuando esta se realiza (62,5%), frente a los casos en los que no se reconstruyen (56,3%).

Variable n=63		No RPA n =27		Si RPA n=36		p
			%		%	
Reconstrucción						0,743
Inmediata:	-NO(n=55)	24	(43,6%)	31	(56,3%)	
	-SI (n=8)	3	(37,5%)	5	(62,5%)	

Tabla 4.71: Relación reconstrucción inmediata y RPA.

Cuando analizamos la terapia hormonal como tratamiento adyuvante en tumores con RH+, existe una mayor RPA (81,4%) en aquellos tumores que no son tratados con ella, es decir con RH negativos, mientras que en tumores tratados con terapia hormonal adyuvante, (Luminales) presentaron una RPA menor (38,9%), dato que concuerda con lo anteriormente expuesto cuando se analizaron los inmunofenotipos y su relación con la RPA. Esta diferencia resulta en nuestra serie estadísticamente significativa con una χ^2 $p=0,001$.

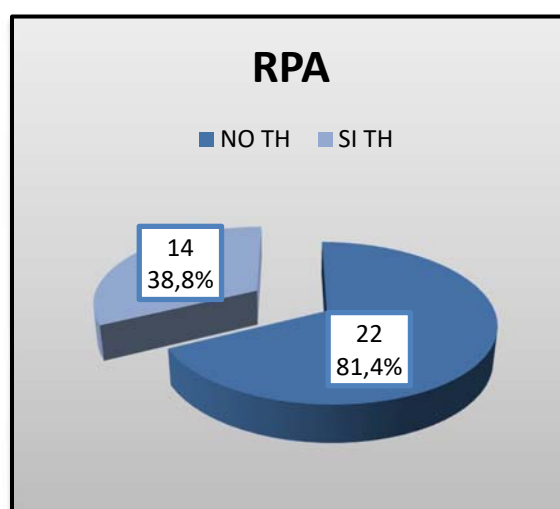


Gráfico 4.33: Asociación terapia hormonal adyuvante y RPA.

▪ Aspectos relacionados con la BSGC

Encontramos al analizar factores relacionados con el GC, que:

-Existen diferencias significativas en la RPA, en relación con hacer o no la BSGC, en el sentido de que cuando lo realizamos, hay mayor respuesta y esta es de un 94,7% con una χ^2 $p=0,0005$.

	Respuesta	Patológica Axilar (RPA)		Total
		NO	SI	
	NO	26 59,1%	18 40,9%	44 100%
BSGC	SI	1 5,3%	18 94,7%	19 100,0%
Total		27 42,8%	36 57,2%	63 100,0%

Tabla 4.72: Relación entre realización de BSGC y RPA.

-No existen diferencias significativas en la respuesta ganglionar en función del resultado del mismo, encontrando respuesta en todos los casos en los que fue negativo de forma obvia.

-Tampoco se establece diferencia entre los grupos de respuesta axilar, el hecho de realizarla antes o después de la QTN, aunque cuando se hace post-QTN, hay un 10% más de respuesta. (Tabla 4.73)

Variable n =63	No RPA n =27		Si RPA n =36		p
		%		%	
BSCG: -Positivo(n=6)	1	(6%)	5	(83, 3%)	0,130
-Negativo(n=13)	0	(0%)	8	(100%)	
BSGC: -Pre QTN (n=10)	1	(10%)	9	(90%)	0,330
-Post QTN(n=9)	0	(0%)	9	(100%)	

Tabla 4.73: Aspectos de la BSGC y su relación con la RPA.

-Existe una asociación estadísticamente significativa entre la afectación axilar global y la RPA con una χ^2 $p=0,0005$. Encontramos respuesta patológica en ganglios axilares en todos los casos donde no hay afectación axilar y en un 28,9% de los casos en los que sí la hay.

	Respuesta	Patológica Axilar (RPA)		Total
		NO	SI	
	NO	0 0%	25 100%	25 100%
Afectación Axilar	SI	27 71,1%	11 28,9%	100,0%
Total		27 42,8%	36 57,2%	63 100,0%

Tabla 4.74: Asociación entre afectación axilar y RPA.

- Aspectos relacionados con la respuesta(RR y RP)

Se ha estudiado la relación entre las diferentes formas de respuesta: cómo influye la RR y la RP del tumor en la mama, en la RPA.

- **Forma de respuesta radiológica**

Cuando en la RM post-QTN observamos las distintas formas de respuesta y su relación con la RPA, se objetiva que la respuesta ganglionar es levemente mayor cuando el tumor en la mama responde de forma concéntrica (61,7%), pero esta diferencia no es significativa.

- **Respuesta Radiológica (RR)**

Tampoco hay asociación entre la RR y la RPA de forma significativa, aunque se observa mayor respuesta patológica en ganglios axilares cuando la RR del tumor en la RM es mayor (66,6%). En la tabla siguiente se muestran estas asociaciones con su respectiva χ^2 p.

Variable n=63	No RPA n=27	%	Si RPA n =36	%	p
Forma de Respuesta Radiológica:					
-Concéntrica (n=47)	18	(38,2%)	29	(61,7%)	0,108
-Fragmentada (n=13)	6	(46,1%)	7	(53,8%)	
-Mixta (n=3)	3	(100%)	0	(0%)	
RR :					0,375
-NO (n=30)	16	(53,3%)	14	(46,6%)	
-SI (n=33)	11	(33,3%)	22	(66,6%)	

Tabla 4.75: Relación entre RR y RPA.

- **Respuesta patológica en la mama**

En este caso, se establece una asociación estadísticamente significativa entre estas dos formas de respuesta (RP y RPA), ya que tenemos más repuestas patológicas axilares (67,5%); cuando a su vez, hay mayor respuesta patológica en la mama (χ^2 p=0,028).

	Respuesta	Patológica Axilar	(RPA)	
		NO	SI	Total
	NO	14	9	23
		60,9%	39,1%	100%
RP en la mama	SI	13	27	40
		32,5%	67,5%	100,0%
Total		27	36	63
		42,8%	57,2%	100,0%

Tabla 4.76: Relación entre RP en mama y RPA.

4.3.2.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE Y REGRESIÓN LOGÍSTICA

Del mismo modo que se analizaron los modelos de estudio para la RR y la RP, para estudiar la RPA, se realizó un modelo de regresión logística multivariante introduciendo cada una de las variables que presentaron significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante de la RPA.

Se estudió de la misma manera la relación de las variables independientes con la variable dependiente RPA y se determinó la bondad del estudio.

En el modelo de regresión logística multivariante se mantuvieron como factores predictivos independientes significativos de la RPA, los RE c (10%) ($p=0,013$), RP c (10%) ($p=0,012$), Ki 67 c (14%) ($p=0,053$), el hacer o no la BSGC ($p=0,003$); perdiendo la significación estadística el resto de variables (Tabla 4.77).

En la tabla siguiente, se muestran estos datos con la OR y respectivo IC 95% comparando los niveles de significación antes y después de introducir las variables en el modelo de análisis discriminante y regresión lineal.

Variable	Respuesta	Patológica Axilar	(RPA)
	Análisis univariante p	Análisis multivariante y regresión logística OR (IC 95%)	p
Edad MQ	0,043		0,921
Achos/ Ths (Si/No)	0,059		0,411
Número de tumores (1/2/3)	0,037		0,324
Distribución (Único/ Multifocal-Multicéntrico)	0,028		0,533
Estadio post-QTN "y"(I, II, III, IV, Ninguno)	0,0005		0,110
RE	0,0005		0,358
RP	0,0005		0,456
RE c (10%) (Negativo/Positivo)	<u>0,0005</u>	6,28(1,4-26,7)	<u>0,013</u>
RP c (10%) (Negativo/Positivo)	<u>0,0005</u>	6,18(1,4-26,7)	<u>0,012</u>
Ki 67 c (14%) (Negativo/Positivo)	<u>0,032</u>	5,45(0,9-30,4)	<u>0,053</u>
Perfil IHQ (Luminal A/Luminal B/Luminal-Her/Her/TN)	0,011		0,081
Cirugía realizada (CC/MRM)	0,036		0,688
TH Adyuvante (No/Si)	0,001		0,742
BSGC (No/Si)	<u>0,0005</u>	42,5(3,5-506,18)	<u>0,003</u>
Afectación Axilar (No/Si)	0,0005		0,359
R Patológica en la Mama	0,028		0,277

Tabla 4.77: Modelo de regresión logística de la Respuesta Patológica Axilar (RPA).

Cuando estudiamos la relación de cada una de estas variables resultantes como significativas en este análisis, con la variable dependiente RPA, encontramos que:

- Las variables RE c (10%) y RP c (10%), explican la RPA, en sentido inverso; existe una mayor respuesta en los ganglios cuando estas variables son negativas (tumores con RH negativos).
- El índice de proliferación celular Ki 67 c (14%) también explica la variable dependiente, a mayor índice de proliferación (valores sobre el 14%, considerados como positivos), mayor respuesta patológica axilar.
- El realizar o no la BSGC muestra una fuerte asociación con la RPA, de modo que cuando realizamos esta técnica, encontramos una mayor RPA que cuando no la realizamos, (cuando hay afectación axilar confirmada histopatológicamente).

De estas cuatro variables resultantes en el modelo, la que muestra una mayor fortaleza y por tanto la que más asociación demuestra es la realización de la BSGC, pues su OR es la que más se aleja de la unidad siendo de 42,5(IC 95%: 3,5-506,18).

Podemos afirmar como se muestra en la tabla asociada, que el modelo de estudio es significativo, explica entre el 0,257 y el 0,344 de la RPA (según la R cuadrado de Cox y Snell y Nagelkerke), y clasifica correctamente el 57,1% de los casos.

	RP Axilar Pronosticada		
RP Axilar Observada	NO	SI	% Correcto
NO (n=27)	0	27	0%
SI (n=36)	0	36	100%
% Global			57,1%

Tabla 4.78: Bondad del estudio para evaluar la RPA.

4.3.2.3. PUNTOS DESTACABLES DE INTERÉS

- Se estudió la RPA en todas las pacientes del estudio, siendo el porcentaje global de respuesta de un 57,2%.
- En el análisis univariante resultaron estadísticamente significativas en la asociación con la RPA, la edad de la MQ, la toma de Achos o Terapia Hormonal Sustitutiva, número de tumores, distribución tumoral, estadificación tras QTN, RE, RP, RE c (10%), RP c (10%), Ki 67 c (14%), perfil IHQ, cirugía realizada, tratamiento hormonal adyuvante, realización de BSGC, afectación axilar y la respuesta patológica tumoral en la mama.
- No alcanzaron la significación estadística como tal pero fueron tendentes a la misma en este análisis y por tanto pudieran ser variables relacionadas con la RPA: el estado menopáusico, la edad de la MP, el hecho de consultar por nódulo palpable, el tamaño tumoral post-QTN en la RM, la estadificación clínica (antes del tratamiento con QTN), y valor absoluto de Ki 67.
- El análisis multivariante y de regresión logística para esta variable dependiente, mostró que fue 42,5 veces más probable tener RPA (IC 95%:3,5-506,18), cuando se realiza la técnica de BSGC que cuando no se hace; es 6,28 veces más probable hallar respuesta ganglionar (IC 95%:1,4-26,7), cuando los RE c (10%) son negativos que cuando estos son positivos sobre el valor de codificación; hay 6,18 veces más de probabilidad de RPA (IC 95%:1,3-25,4), cuando los RP c (10%) son negativos, sobre los casos con positividad para los mismos; y por último, es 5,45 veces más probable conseguir RPA (IC 95%: 0,9-30,4), cuando el Ki 67 c (14%) es positivo que cuando no lo es. Las catorce variables restantes perdieron su significación estadística cuando se realizó este análisis.

4.4. ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE LAS VARIABLES DEPENDIENTES DE LA SERIE (RR, RP MAMA, RPA)

Se ha llevado a cabo un análisis de concordancia entre las distintas formas de evaluar la respuesta a la QTN estudiadas en nuestra serie, con el fin de dilucidar si existe correspondencia entre la valoración de dicha respuesta en la imagen de la RM y la respuesta patológica obtenida en la pieza tras la cirugía de la mama y/o axila.

4.4.1. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN

En la tabla siguiente se muestra este análisis de concordancia a través del coeficiente de Pearson "r" y la X² de p que muestra si dicha correlación entre las variables dependientes es o no significativa.

N=63		RP AXILA	RR
RP MAMA	-Correlación Pearson "r"	0,276	0,209
	-p	0,029	0,100
RP AXILA	-Correlación Pearson "r"		0,221
	-p		<u>0,082</u>

Tabla 4.79: Correlación de Pearson entre las RR y RP en mama y axila.

- Existe correlación entre la RP en la mama y la RPA estadísticamente significativa, de modo que cuando hay respuesta en la mama la hay también en los ganglios axilares. Están correlacionadas significativamente ($p=0,029$) sin demasiada fuerza en la asociación, pues "r" está lejos de 1 que sería una correlación perfecta.
- Entre la RR y la RP del tumor en la mama, también existe correlación en la serie pero no es estadísticamente significativa ($p=0,100$). Esta correlación se da también en el mismo sentido y sin demasiada fuerza en este estudio.
- Sin embargo, entre la RR y la RPA, la correlación entre ambas tiene tendencia a la significación estadística con un valor de $p=0,082$. El coeficiente de correlación "r" es similar al del resto de correlaciones y en el mismo sentido: a mayor RR, mayor RPA.

4.4.2. PUNTOS DESTACABLES DE INTERÉS

- Al ser “r” distinto de “0”, podemos decir que existe correlación entre las respuestas radiológica y patológica en mama y axila.
- El valor de “r” es similar en las tres correlaciones y aproximadamente de 0,2 (entre 0 y 1), por tanto la fuerza de asociación es débil en nuestra serie y esto puede ser debido a la N limitada del estudio.
- La relación entre las variables es positiva, es decir, a mayor RR, mayor RP del tumor en mama y axila.
- La concordancia entre las RP de mama y axila es estadísticamente significativa y van en la misma dirección.
- La concordancia entre RR y RPA se acerca a la significación estadística, no ocurriendo lo mismo entre RR y RP del tumor en la mama; esto puede explicarse por el tamaño de la lesión, mucho más pequeño cuando se trata de un ganglio que cuando se trata del tumor mamario siendo más fácil establecer concordancia cuando se comparan tamaños más pequeños.

05

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

5.1. EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

El número de pacientes a las que se estudió la respuesta a QTN mediante RM fue aumentando en relación a los últimos años que comprende este trabajo; es decir, encontramos más casos evaluados con RM a partir del año 2011 que en años previos, donde la evaluación de la respuesta en nuestro medio, se realizaba con métodos convencionales como la MMG y ecografía ²²⁴⁻²²⁶.

Esto ha sucedido también en otros medios y en otros países desarrollados de forma generalizada, porque la mayoría de centros de tratamiento del cáncer, han adoptado la RM como método de elección para la evaluación de la respuesta a la quimioterapia primaria ^{231-233, 259}, pues se pone de manifiesto una mayor concordancia entre la histología y la RM tras la QTN ^{208, 209, 222, 226}.

Otras técnicas, como el PET-FDG, han demostrado una buena correlación en la evaluación de la disminución del tamaño tumoral y en la predicción de la respuesta al tratamiento con quimioterapia, sin embargo, no se cuenta aún con estudios prospectivos definitivos que permitan recomendarlas en la práctica clínica ²⁶⁰⁻²⁶². Lo mismo ocurre con estudios a nivel histopatológico y molecular, algunos de los cuales son dirigidos a predecir la respuesta al tratamiento sistémico ²⁶³⁻²⁶⁵.

Respecto a la edad, la media en el presente estudio fue de 46,4 años, entre pacientes que comprendían un rango de edad entre los 32 y 69 años y la mayoría eran premenopáusicas (74,6%) De forma similar en el estudio de neoadyuvancia NSABP-B18 ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, en los dos brazos del ensayo (adyuvancia y neoadyuvancia), la media de edad fue de 49,7 y 50,4 años respectivamente, algo más elevada que en el presente trabajo. Al comparar con el NSABP-B27 ¹⁶⁹, la cifra es aún más aproximada, (48,5 años en los tres brazos de tratamiento), siendo todas las enfermas de este estudio de 49 años

o menores. Lo mismo se encuentra en otros estudios de relevancia como el ACCOG ¹⁷⁰ y GEPARTRIO ¹⁷⁸, con edades comprendidas entre 48 y 49 años. Sin embargo, en metaanálisis más complejos que engloban más estudios como el de Mauri ¹⁶³, encontramos grupos de edad más variables y con pacientes de mayor edad. De la misma forma, en la mayoría de publicaciones de trabajos relacionados, el grupo mayoritario de enfermas eran premenopáusicas, como se puede ver por ejemplo en el ACRIN 6657/I-Spy Trial ²²² y en el metaanálisis australiano de 2012 que valora la capacidad de la RM para detectar tumor residual tras QTN ²²³.

En la población de este estudio, las pacientes consultaron a demanda (por debajo de los 50 años, no se han puesto en marcha los programas de cribado en la mayoría de países) ^{266,267}, y por nódulo palpable (82,5%), siendo esta la lesión la más prevalente en la MMG (61,9%) y en la Ecografía (76,2%), y categorizadas como BIRADS 5 en más de la mitad de los casos en cada una de estas pruebas de imagen. Estos datos coinciden con los de los trabajos publicados en la literatura cuando se compara las imágenes obtenidas por RM con la imagen en MMG y Ecografía ^{226,268}.

En cuanto al análisis de las imágenes en RM antes y tras la QTN, establecer una comparativa con la literatura existente es difícil pues existe una gran heterogeneidad en los criterios utilizados por los diferentes autores. En el trabajo presente, en la RM basal, prima la morfología irregular (61,9%) sobre las formas lobuladas o redondas y de bordes indefinidos (79,4%) frente a definidos (15,9%). En un estudio japonés de 2010 liderado por Uematsu donde se estudió la correlación entre la imagen de RM basal y la respuesta a la QTN ²²⁹ en 120 pacientes, estos datos difieren, ya que priman los tumores con formas lobuladas (59%) y ovales (63%) sobre las irregulares (49%); sin embargo los bordes irregulares son también los más frecuentes (56%) al igual que en este estudio. Atendiendo al tipo de curva en la RM basal, se encuentra un predominio de la curva tipo 3 o en lavado (54%) frente a los otros dos tipos. En el citado trabajo japonés ²²⁹, de forma global, la curva tipo 2 o en meseta es la más prevalente (80%). En cuanto al realce del tumor en la RM basal, tanto en el estudio japonés como en este, prevalecen las formas con realce de alta señal en T2 y heterogéneos (42,9% y 33,3%). Los porcentajes son similares en el estudio de Uematsu con un 40% y 38% respectivamente. Este estudio japonés no alude al realce peritumoral o efecto de la respuesta en el tejido mamario circundante o realce de fondo; para ello existe un trabajo coreano ²⁴¹ donde sí se contempla y se establecen diferencias con los resultados obtenidos en el presente trabajo, pues predomina el realce mínimo en 53 de las 98 pacientes estudiadas, mientras que tan solo 9 presentan un realce marcado peritumoral o de fondo. En este estudio, 59 pacientes de las 63 presentaban realces marcados frente a realces mínimos y moderados (4 pacientes). Estas diferencias en el realce de fondo podrían ser debidas por una parte, a las características de los tumores recogidos en cada uno; objetivándose en el trabajo japonés tumores menos agresivos (en función de inmunofenotipo o grado

tumoral), que realzan menos que los más prevalentes en este análisis, en su mayoría G3 y con perfil posiblemente de peor pronóstico. Por otro lado, no se deben obviar, los aspectos técnicos en cada medio al realizar la RM, como son la isotropía (grosor del corte o coils, sección del voxel, y el grado de granulosidad en la imagen), homogeneidad de la saturación grasa en cada estudio, el “timing” o tiempo de adquisición de las imágenes y la calidad de las herramientas postprocesado. Estos factores técnicos son distintos en cada medio y pueden afectar a la calidad de las imágenes y la efectividad de la técnica, pudiendo dar lugar a diferencias en la adquisición de las imágenes en la RM. A esto podría deberse la variabilidad de resultados entre estudios.

Existe un estudio donde se analiza el realce tumoral “en anillo” o “rim enhancement” ²⁴³ y tras estudiar los distintos realces en 556 pacientes, se llega a conclusiones interesantes, en el sentido de la asociación de este tipo de realce con un peor pronóstico, concluyendo que está ligado a tumores de mayor tamaño, TN, G3, N+ y RH negativos ²⁶⁹⁻²⁷¹. En el trabajo actual, este realce está incluido en los calificados como alta señal en T2 y los datos son concordantes con los del citado trabajo ²⁴³. Se sabe, que este tipo de realce de alta intensidad también puede darse en tumores benignos y en el carcinoma ductal tipo mucinoso. Por ello, es importante atender a otros factores de imagen en la RM para diferenciar estos procesos de otros más agresivos como son el realce nodular (característico de tumores benignos) frente al no nodular (tumores agresivos o malignos), o la intensidad del realce de fondo (mínimo o moderado en tumores de mejor pronóstico). Finalmente, también es de utilidad, para discernir entre benignidad y malignidad, el tipo de curva cinética en la RM dinámica. Por todo lo estudiado y deducido en los trabajos de la literatura, las características de los tumores observados en la RM basal, podrían comportarse como biomarcadores no sólo predictivos de respuesta a la QTN, sino también pronósticos, sobre todo en algunos inmunofenotipos concretos como lo es el TN.

Con respecto a los hallazgos en la RM post-QTN, los datos del presente análisis apuntan hacia la mayor prevalencia de formas irregulares (68,3%) frente al resto. El tipo de curva más frecuente fue la tipo 1 o ascendente, dato que coincide con la literatura existente. En cuanto al realce tumoral presentado, prima el realce heterogéneo tumoral (44,4%) y moderado y marcado en el tejido circundante (realce de fondo) en la misma proporción (34,9%); resultando estos datos muy variables entre lo publicado al respecto. En los estudios principales de referencia ^{229,241}, tras la QTN la morfología predominante es la lobulada (32,5%) y la oval (22,5%). Estas diferencias pueden ser debidas a los diferentes tamaños muestrales de la población y a la tasa de pRC más alta que en nuestra serie (63,5%); pero quizás estas diferencias puedan explicar la sobreestimación de la respuesta patológica que se encuentra en uno de los estudios citados anteriormente ²⁴¹ y cercana al 62%, que pudiera deberse a los

diferentes patrones de distribución tumoral y a los cambios por fibrosis que produce la QTN, pudiendo dar FP en las imágenes de RM tras la misma con los consiguientes cambios y formas sugerentes de benignidad en las imágenes. Esto mismo fue explicado por Kim et al ²⁷² y Linerman et al ²⁷³ en trabajos relacionados.

Respecto al tamaño tumoral, en la serie, el tamaño medio de los tumores seleccionados fue de 4 cm, tumores T2 en su mayoría y también T3 aunque en menor proporción. De forma semejante, en los principales estudios sobre Neoadyuvancia, el tamaño tumoral medio se corresponde con estos valores como por ejemplo en el NABP-B18 ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, donde el valor medio se establece en 3,5 cm, con una proporción de tumores T2 en los dos brazos del 60% frente a tumores T3 con frecuencia del 13% en cada brazo. En el NSABP-B27 ¹⁶⁹ existen cifras parecidas, con tumores de 4,5 cm de media y proporción de T2 de un 58% frente a un 28% de tumores T3.

En el estudio GEPARTRIO ¹⁷⁸, también hay un predominio de los tumores T2 frente a los T3, tanto si se administraban 6 u 8 ciclos de QTN con cifras de 68,4% y 18,5% respectivamente para cada tamaño tumoral. Sucede lo mismo en trabajos más actuales como el de Uematsu encontrándose también tamaños entre 39 y 49 mms ²²⁹.

De forma distinta, conforme se avanza en el tiempo, han aparecido trabajos donde el tamaño tumoral medio es más pequeño, debido a la administración de QTN en tumores pequeños operables ²⁴³, donde 290 de 556 pacientes del estudio presentaban tumores < 2 cm.

En consonancia con lo referido, los estadios que prevalecen en este estudio son el II (58,70%) y el III (39,68%); de forma similar a los porcentajes de los estudios multicéntricos randomizados más importantes antes mencionados ^{156-158, 169, 178, 223}.

Al desglosar los estadios más prevalentes en sus subestadios correspondientes, el IIB y el IIIA son los más prevalentes en el trabajo en idénticas proporciones (22 pacientes, 34,90%). En el meta-análisis de Mauri de 2005 ¹⁶³, que incluía 9 estudios aleatorizados, los estadios más frecuentes fueron los mismos (IIB y IIIA), pero las proporciones fueron distintas a diferencia de este, con un porcentaje mayor de estadios IIB que de IIIA, no pudiendo concretar los porcentajes totales de cada uno globalmente, ya que se disponen de los resultados por estadio de cada uno de los 9 estudios de forma individual.

Tras la administración de QTN, la reducción media de tamaño tumoral fue de 2 cm, encontrando un tamaño de tumor residual de aproximadamente este valor. Esto también se objetiva en el estudio japonés de Choi ²⁴¹ donde en ambos grupos de respuesta patológica se pasó de 3,9 cm a 1,6 cm en respondedoras y de 4,7 a 2,8 en no respondedoras. Al analizar el tumor residual tras la QTN, en el trabajo presente, se obtuvieron 14 casos de los 63, de desaparición total de tumor (0 cm) por pRC. En el

estudio de Buzdar ¹⁷¹, que valora la eficacia de añadir taxanos a FAC en neoadyuvancia, se obtuvieron resultados similares con 20 casos de los 174 totales, de desaparición tumoral completa.

En la población de este estudio los porcentajes de los subtipos de carcinomas infiltrantes fueron 82,5% CDI, 12,7% CLI, y 4,8% CDI especiales. Estos porcentajes son muy similares a los encontrados en otros estudios relacionados, como por ejemplo el ensayo clínico liderado por Jennifer F De Los Santos ²⁷⁴, donde se establece un 85,3% CDI, 8,17% CLI, y 6,3% de CDI especiales; así como otro trabajo catalán de Laia Garrigos ²⁷⁵ sobre neoadyuvancia y correlación radiopatológica, donde se objetivan porcentajes de 88% para CDI, 9% para CLI y 3% para CDI especiales.

Respecto al grado tumoral, el porcentaje de tumores grado 3 en la población estudiada fue superior al 2 y al 1 (61,9%, 33,3% y 4,8% respectivamente), mientras que en la literatura el grado 2 es el más frecuente ^{178-181, 243}; aunque en algunos trabajos si se ha encontrado coincidencia ^{242,274}.

Por otro lado, un alto porcentaje de las pacientes tuvieron receptores hormonales positivos (76,1% con carcinomas infiltrantes presentó RE+ y/o RP+ y un 23,8% RE- y RP -). Este hecho también se produce en otros estudios, a modo de ejemplo, en una serie de 61.309 casos el 80% de las pacientes tuvo RE y/o RP positivos ²⁷⁶. En cuanto al Ki 67 >14% se obtuvo en el 69,8% de los casos del estudio y la proporción de tumores HER-2 negativo (71,4%) fue superior a la población con tumores HER-2 positivo (28,6%). Estos datos encontrados respecto al índice de proliferación celular y HER-2 coinciden con la literatura existente ^{242, 243, 274}.

Resulta complicado establecer comparaciones respecto a la distribución por inmunofenotipos tumorales, ya que en cada trabajo se agrupan de forma distinta. En este estudio, se ha hecho según las normas de St. Gallen 2015, obteniendo un 47,6% de tumores luminales, 12,6% de luminales-HER, 15,8% de tumores HER y 23,8% de tumores TN. Se ha encontrado un estudio en la literatura donde la agrupación es similar y coincidente en parte, con la diferencia de que en este estudio ²⁷⁴ el subtipo Luminal-HER predomina sobre el HER, (19,8% frente a un 13,5%). El resto, permanece similar; (43,8% Luminales y 20,7% TN). Young-Seon Kim MD et al ²⁴⁴ ha obtenido resultados prácticamente iguales a este estudio con un 42,5% de tumores luminales, un 13% luminales-HER, 26,6% de HER-2 y un 17,9% de TN.

En la literatura, los grandes ensayos clínicos sobre neoadyuvancia ^{156-158, 169-172, 173-182} basan sus investigaciones en fármacos sobre una base de antraciclinas y taxanos que es el régimen estándar. A partir de aquí, la heterogeneidad en los regímenes es mucha, por eso en este estudio, el 73% de las pacientes recibieron esta pauta (AC+T), un 15,8% recibieron Taxanos y un 9,5% pautas especiales. Otros estudios han combinado diferentes líneas de QTN en diferentes subtipos moleculares y han obtenido resultados

válidos con un análisis similar al nuestro ^{277,278}. Respecto al uso de Trastuzumab en neoadyuvancia se administró en todos los casos HER-2+ menos en uno debido a toxicidad.

En este estudio se realizaron un 71,4% de MRM frente a un 28,6% de cirugías conservadoras de mama. En el ensayo clínico ACCOG ¹⁷⁰ también se obtuvieron porcentajes muy similares a estos en cada brazo de tratamiento, siendo de un 73% de MRM en el grupo que recibió taxanos y de un 76% en el que no los recibió. El porcentaje de CC fue de un 20% en cada brazo. Por el contrario, en otro de los grandes ensayos de neoadyuvancia (GEPARDUO ¹⁷³), en cada uno de los brazos de tratamiento predominó la tasa de CC, 63,4% y 59,1% respectivamente. Si se añade el factor de la reconstrucción inmediata, en este ensayo hubo mayor porcentaje de casos reconstruidos con CC que fueron de 75,1% y 65,8% en cada brazo respectivamente, frente a los porcentajes anteriores sin reconstrucción. En el presente trabajo, a diferencia del ensayo citado, predominó la cirugía sin reconstrucción inmediata (87,3%) y en los casos en los que se hizo fueron todos ellos tras MRM. En el meta-análisis de Marinovich et al ²²³, la mediana de CC fue de 46,2% y la de MRM estuvo en un 53,8%, predominando también este tipo de cirugía. Otro ejemplo de un ensayo reciente ²⁷⁴, también obtiene un 54% de MRM frente a un 46% de CC tras el tratamiento con QTN.

Analizando los diferentes tipos de respuesta, en este estudio se han obtenido un 12,7% de rRC y un 22,2% de pRC. En otros estudios de la literatura estos resultados difieren, por ejemplo en el estudio de De los Santos et al ²⁷⁴ el porcentaje de rRC y pRC es exactamente el mismo (24%). En otros trabajos, de forma general, la tasa de rRC es mayor que la tasa de pRC ²⁷⁵, como en el ensayo NSABP-B27, donde en el brazo que añadía taxanos (donde hubo más tasa de respuestas), la tasa de pRC fue de un 26% frente a un 63% de rRC ¹⁶⁹. En la tabla siguiente (tabla 5.1) se muestran las diferencias entre la tasa de respuestas de los distintos trabajos de la literatura.

Estudios / Ensayos clínicos	rRC (%)	pRC (%)
NSABP-B27 (brazo 2) ¹⁶⁹	63	26
ECTO ¹⁶⁶ (brazo c) ¹⁶²	49	29
GEPARDUO (AC+T secuencial) ¹⁷³	78,6	14,3
GREEN ¹⁸⁰ (paclitaxel semanal) ¹⁷⁵	43	34
DE los SANTOS et al ²⁷⁴	24	24
GARRIGOS et al ²⁷⁵	37	13
ESTUDIO ACTUAL	12,7	22,2

Tabla 5.1: Diferencias en la tasa de rRC y pRC entre estudios publicados.

Entre las formas de respuesta radiológica, la respuesta concéntrica en la RM fue la predominante en nuestro estudio con un 74,6% de los casos, al igual que en la mayoría de las publicaciones existentes. A modo de ejemplo, en el trabajo de S. Cruz Ciria et al ²⁴⁰, el patrón de reducción concéntrica fue el más frecuente en todos los casos con un porcentaje similar al del trabajo que se presenta (79,5%) y sin que existiese diferencia entre los subtipos tumorales en cuanto a la forma de RR. Sin embargo, en un trabajo reciente ²⁷⁹, el porcentaje de tumores con respuesta fragmentada (55,7%) fue mayor que aquellos con respuesta de tipo concéntrica (44,3%) y demostró que el subtipo TN está asociado de forma significativa con este último tipo de respuesta. Takeda²⁸⁰ y otros autores también obtienen porcentajes similares a los de este último estudio.

Si se revisa la literatura existente de forma general, se objetiva una mayor respuesta entre tumores con realce nodular y el tipo de respuesta de estos tumores es concéntrico con una disminución de tamaño y volumen uniformes, a diferencia de los tumores con realce no nodular que se manifiestan en las imágenes de RM como formas de respuesta fragmentada o mixta. Por esto, se puede concluir según evidencia científica, que los porcentajes de respuesta son mayores entre estas formas de respuesta concéntrica ^{281,282}, demostrando estos tumores mayor quimiosensibilidad.

De forma global, en este análisis, obtuvimos un 52,4% de RR, un 63,5% de RP en la mama y un 57,1% de RPA.

El hecho de que exista tanta variabilidad en la literatura con respecto a las respuestas se debe a la distinta distribución en cada trabajo en los porcentajes de inmunofenotipos tumorales, ya que la tasa de pRC puede variar en función de los mismos de un 6 a un 33% ^{242, 283}. Además, existe entre los trabajos publicados gran disparidad entre los criterios para evaluar la respuesta radiológica, pues en base a los estándares (RECIST y UICC) ^{217,219, 233}, cada autor agrupa las categorías de forma distinta para concluir sus resultados. Lo mismo ocurre con la respuesta patológica (RP) en mama y axila; en base a la clasificación de Miller y Payne ²⁵³ o bien a la de RCB establecida por Symmans ¹⁶⁰, donde las agrupaciones entre grupos de respondedoras y no respondedoras son variables entre la literatura. En este trabajo y como se explica en el apartado de Material y Métodos se han dicotomizado las RR (RECIST 1.1) y la RP (Miller y Payne) en mama y axila, para una interpretación más sencilla y global de los resultados.

5.2. EN RELACIÓN A LA RESPUESTA RADIOLÓGICA (RR) EN MAMA Y AXILA

5.2.1. RESPECTO AL PORCENTAJE GLOBAL DE RESPUESTA

Actualmente, y como se ha visto en el primer capítulo, existen dos formas de evaluación de la RR: según los criterios RECIST 1.1 ^{217, 219} o los de la UICC ²³³. En el presente trabajo se han utilizado los primeros, pero para hacer una interpretación más sencilla, se han reducido las cuatro variables en dos únicas categorías de respuesta. Así pues, se ha obtenido un porcentaje de respuesta radiológica global de un 52,4% (12,7% tuvieron rRC) y un 47,6% de no respuesta. De este modo, en un estudio reciente ²⁸⁴ de 2013, los porcentajes de respuesta fueron similares obteniendo alrededor de un 51% de RR totales y un 49% de no respuestas.

En otros trabajos de la literatura, se han establecido otras formas o métodos no estándar de evaluación de la RR y es difícil por ello establecer comparaciones entre resultados. Así pues, De los Santos et al ²⁷⁴ solo habla de tasa de respuesta radiológica completa (rRC), que resulta ser del 24% (más alta que la del presente trabajo) y la compara con la tasa de pRC que resulta ser también del 24% en el mismo trabajo.

En el estudio de Uematsu ²²⁹, no establecen un porcentaje de respuesta radiológica global, únicamente se analizan los parámetros del tumor en la RM para establecer el grado de asociación con la respuesta patológica tras el tratamiento con QTN.

En otro de los estudios encontrados ²⁴⁰, si evalúan la RR con los criterios RECIST 1.1, pero se describen los resultados en función de los inmunofenotipos tumorales y aludiendo solamente a la tasa de rRC. Otros, como el de Choi ²⁴¹, establece un porcentaje de rRC alrededor de un 18%, (similar al de este estudio), aunque no se ha podido establecer la comparación con el resto de respuestas pues dicho trabajo engloba como no respuesta a la enfermedad estable, progresiva y todos los casos con respuesta parcial, aumentando así el porcentaje de no respuesta con respecto a este trabajo en un 40%, (87,7% total de no respuesta) debido a estas categorizaciones distintas.

En uno de los grandes ensayos clínicos sobre neoadyuvancia, (NSABP-B27) ¹⁶⁹, en los 3 brazos de estudio del mismo, se objetiva una rRC de 40%, 63% y 40% respectivamente, siendo el porcentaje mayor en el brazo donde se añadieron taxanos. Estas tasas son mucho mayores a las obtenidas en el trabajo actual (tabla 5.1) pero ello es debido al tipo de estudio del que se trata, pues la población es mucho mayor al tratarse de un ensayo clínico.

Ocurre algo parecido con el estudio GEPARDUO ¹⁷³, donde el porcentaje de RR es algo mayor al nuestro 68,6% y 78,6% en cada brazo de tratamiento.

Así pues, se puede terminar diciendo que el porcentaje de RR se ajusta al de los estudios existentes en la literatura con variaciones debidas a las distintas formas de clasificar la respuesta en cada grupo en los diferentes estudios y al tamaño muestral, siendo así los resultados de este trabajo en cuanto a RR menores a los del resto de la literatura publicada.

5.2.2. RESPECTO A LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RR

Según la literatura publicada, la RM ha demostrado una sensibilidad que oscila entre 71-100% y una especificidad entre 50-100% en la valoración de la respuesta a QTN. Los valores tan variables pueden obedecer al hecho de que, en pacientes que reciben tratamiento con QTN, el efecto antiangiogénico de los agentes citotóxicos de la quimioterapia reduce la vascularización del tumor, lo que puede comprometer la capacidad de visualizar tumor viable residual ²⁸⁵.

Al analizar y revisar la literatura existente, con respecto a los factores clínico-epidemiológicos del estudio y su relación con la RR, no aparecen datos para establecer una comparación en muchas ocasiones, pues en el presente análisis se han incluido variables no recogidas en otros estudios de la literatura.

En cuanto a la variable edad, los autores parecen coincidir en no encontrar diferencias o asociación significativa entre la misma y la RR. Uematsu et al ²²⁹, establece una edad algo mayor entre las enfermas que no experimentan RR (54 años) y de 52 años en aquellas que responden. Algo similar ocurre en este estudio, donde la edad en el grupo que no presenta RR es de 46,6, frente a 46,3 años en pacientes que responden. Este hallazgo podría deberse a la gran amplitud del rango establecido para la edad en las distintas series y a la variabilidad con respecto a la respuesta radiológica para este factor edad.

Entre todas las variables clínico-epidemiológicas estudiadas, hay algunas de ellas que muestran interés especial por ser significativa su asociación con la tasa de RR y además por permanecer significativas en el análisis multivariado; se trata de la existencia de mutación en los genes BRCA y el tipo de lesión percibida en ecografía.

Se sabe que la mutación en BRCA-1 se presenta en mujeres jóvenes (40 años), en su mayoría son CDI, poco diferenciados y con alta proliferación celular. Son tumores agresivos con p53 y MIB-1 positivos en un 50% y 40% respectivamente sin existir expresión de c-erb-2 ^{286,287}. Los casos mutados en BRCA-2 muestran inmunotinción variable preservando a veces la positividad para receptores hormonales ^{286,287}, además de expresar débilmente c-erb-2 (42%). Es conocido que los tumores BRCA-1 se asocian inmunofenotipo TN y curvas en RM tipo 3 o “en lavado”, así como posibilidad de

realce benigno nodular ²⁴³, mientras que los tumores BRCA-2 suelen ser Luminales B ^{288,289}. Todo esto puede ser importante en relación con los resultados obtenidos en este trabajo acerca de la RR, dado que en el estudio se ha encontrado mayor RR en pacientes con este tipo de mutación, indistintamente BRCA-1 o 2. Podría explicarse este hallazgo por la posible asociación de dicha RR con el inmunofenotipo tumoral ²⁷⁴, además de otros factores biológicos propios de estos tumores que quedan por analizar en un futuro inmediato. Como se verá más adelante, en el trabajo actual, los inmunofenotipos asociados de forma más frecuente a RR son los HER-2 positivos y Luminales A con un 60% de porcentaje de RR, seguidos de cerca por los tumores TN y Luminales B con un porcentaje de RR de 53,30%.

En relación con este factor asociado a síndrome genético BRCA, constan los antecedentes familiares de primer grado, que en el presente análisis muestran una clara tendencia a la significación estadística; y es que, como es conocido, un 10% de todos los CM son hereditarios y de estos, un 60% se debe a mutaciones de BRCA. Es por tanto lógico que este factor de antecedentes familiares también se muestre asociado a la RR en sentido favorable a la misma.

Por otra parte, es relevante aludir al tipo de lesión percibida en la ecografía, donde se asocian a una mayor RR (tanto en el análisis univariado como en el multivariado), los tumores objetivados como alteraciones estructurales. En RM, está demostrado que las formas nodulares y definidas presentan una mayor respuesta, siendo la forma más común de responder la concéntrica, con una reducción uniforme del volumen y tamaño tumorales, según Esserman L ²⁸¹ y Murata Y et al²⁸². En la literatura existente, la ecografía, aun siendo reconocida como método válido por los criterios internacionales para cuantificar la respuesta tumoral ^{290,291} a la QTN, presenta un abanico más variable en cuanto a la forma de respuesta. De la misma forma, Peitinguer ²⁹⁰ sostiene que la ecografía subestima la respuesta a la QTN en algunos inmunofenotipos tumorales como el CLI, y la sobreestima en los tumores pobremente diferenciados y mal definidos en ecografía. Estos tumores G3, son los predominantes en el trabajo que se presenta, por tanto esto podría explicar la asociación entre la imagen obtenida en la ecografía de los mismos como alteraciones de la estructura y la alta tasa de RR.

No obstante, Marinovich ²²³, no encuentra diferencias significativas de precisión entre la RM y la Ecografía, alegando que se requieren más estudios comparativos entre las mismas para evaluar su eficacia en la evaluación de la respuesta a la QTN.

En cuanto a los parámetros en RM predictores posibles de respuesta patológica, en el trabajo actual, al comparar tamaño, morfología, bordes, curvas cinéticas y realce tumoral y de fondo, antes y tras el tratamiento sistémico primario, se ha obtenido asociación significativa en todos ellos en el análisis univariado, demostrando así que la

RM es un método válido para definir la RR, en consonancia con lo publicado en la literatura. Como ejemplo de ello, Tsunoda et al ²⁹² concluye que los parámetros más relevantes que pueden predecir la respuesta patológica son los cambios morfológicos bajo el tratamiento, siendo la reducción del volumen tumoral el más importante, que es también predictor de sobrevida libre de recurrencia. También reafirman esto otros trabajos de la literatura ^{229, 240, 242, 243}.

En actual discusión, se encuentra el tema del número de RM que se han de efectuar para obtener información sobre la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante, siendo muy variable en según qué centro o medio hospitalario. En el presente trabajo, se han realizado únicamente dos; antes del tratamiento sistémico primario y tras finalizar el mismo de forma completa (21 días previos a la cirugía). No obstante, muchos autores están de acuerdo en que debiera realizarse además de la RM basal y la RM final tras todo el tratamiento, otra más durante la QTN (tras el primer ciclo), para evaluar el efecto sobre el tumor, siendo el estudio de elección, e incluso podría llevar a un cambio en la conducta quirúrgica o cambio de esquema de quimioterapia ^{209, 222, 226, 293,294}.

Además, el **tamaño tumoral** tras la QTN y el **modelo de curva cinética** en la RM dinámica, permanecen significativos en el análisis multivariado en este estudio, siendo las curvas predominantes tras el tratamiento, las curvas tipo 1 o ascendentes, sugestivas de que ha habido respuesta tumoral. Este aspecto también coincide con lo publicado en la literatura^{240, 241}. Uematsu ²²⁹ afirma que el tipo de curva en lavado o tipo 3 en la RM pre-QTN se asocia a una mayor quimiosensibilidad del tumor y por tanto a mayor respuesta. En estos últimos tres trabajos, también se concluye que es la fase tardía de la curva la que posee más valor para predecir la respuesta, no siendo tan representativo el realce inicial reflejado en la primera fase de la misma.

Todos los trabajos de la literatura están de acuerdo en que el **tamaño tumoral** es el parámetro de RM que, aisladamente, tiene la mayor capacidad predictiva de respuesta, siendo peores respondedores los tamaños tumorales más voluminosos ^{222, 223, 229, 242, 274}.

Atendiendo al realce tumoral en RM, en este trabajo que se presenta, los tumores que presentan mayor respuesta radiológica atienden a realces variables; de homogéneos a heterogéneos en similares proporciones, sin realzar apenas en la RM tras QTN en aquellos casos que presentan respuesta. El realce de fondo es marcado al inicio (antes de QTN) y en casos de respuesta se hace mínimo o inexistente en la imagen de RM tras el tratamiento. En la literatura, estos datos son similares aunque en algunos trabajos como el de Michoux ²⁴², sus resultados apuntan a una mayor diferenciación entre el tumor, (que muestra realces heterogéneos), y el tejido circundante que muestra realces de fondo mínimos, característicos del tejido sano. Como ya se ha explicado

anteriormente, estas diferencias pueden estar sujetas a cambios en aspectos técnicos al realizar la RM, y también otros factores que pueden modificar la intensidad en el realce, como son por ejemplo, las diferentes fases del ciclo menstrual.

No se puede continuar sin hacer referencia al ADC o coeficiente de difusión aparente. Está demostrado con evidencia científica en múltiples estudios (Richard et al ²⁹⁵) que se trata de un factor predictivo de respuesta en la RM de difusión. Un ADC elevado apunta hacia lesiones benignas, al igual que aumentos en el mismo en un tumor tratado con QTN, demuestra su buena respuesta ²³¹. En el estudio actual no se ha valorado el mismo, pues no había datos en todas las enfermas de la serie, por tanto, se han estudiado únicamente los aspectos referentes a la RM dinámica o con contraste.

Resultaría interesante y útil, que con el desarrollo de nuevas investigaciones, se llegue a establecer un valor o escala de valores de ADC predefinidos, que sirvan de referencia para predecir si por encima o por debajo de los mismos se producirá más o menos respuesta a la QTN. En este sentido sería útil resaltar los siguientes aspectos sobre los que se tiene suficiente evidencia:

- El ADC o MD (ADC en los tres ejes del espacio), podría ser un marcador de respuesta (Iacconi 2009, Park 2010, Teixidor 2010) o no ²³⁷.
- La RM de difusión mejora el rendimiento diagnóstico de la RM con contraste y es, al menos, tan diagnóstica como ésta ²³⁷. Según últimos estudios, es más sensible para valorar la respuesta a la QTN que la RM de contraste, aunque esta última es un poco más específica al centrarse en el tamaño y volumen tumorales.
- RM de difusión puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal, al no utilizar contraste ²³⁷.

Aunque todo limitado por la existencia de una gran variabilidad de diseño entre los estudios y, por tanto, los resultados son difíciles de comparar.

Por todo lo referido con respecto a los parámetros estudiados en la RM basal y post-QTN en este trabajo, existe concordancia con lo expuesto en la literatura, de modo que los patrones morfológicos que adoptan los tumores en la RM inicial, son factores predictivos y por tanto buenos indicadores de respuesta al tratamiento sistémico primario ^{281, 282}.

Al analizar los factores histopatológicos, en el trabajo que se presenta, el tipo histológico lobulillar invasivo se asocia a una mayor RR sobre el carcinoma ductal infiltrante. Existen estudios que discrepan en este aspecto, como el de Uematsu ²²⁹ donde se pone de manifiesto que los tumores ductales infiltrantes son los más respondedores en RM, ya que están asociados a realces nodulares, a diferencia de los lobulillares que asocian realces no nodulares y una respuesta fragmentada ^{223, 274}. Cuando el CLI se presenta como una lesión tipo no-masa, **su apariencia puede ser**

muy variable, ya que podemos encontrar un realce segmentario, ductal, regional o difuso.

Sin embargo, en otro estudio reciente ²⁷⁴, el porcentaje de tumores que presentaron respuesta completa radiológica en RM, fue de un 33% para CLI y de un 24% para CDI, en consonancia con los de este análisis. Se conoce por la literatura existente que el CLI es el subtipo histológico que tiende a una menor concordancia entre respuesta radiológica y patológica, con un 25% de correlación ²⁹⁶. En estos casos la RM sobrestima o infraestima la extensión tumoral. En el caso del trabajo actual existe una infraestimación por RM del tamaño tumoral residual. Según Mann et al ²⁹⁷, la falta de una mayor precisión probablemente se debe a las características biológicas propias del CLI: crecimiento característico infiltrativo, indolente y con menor realce tras administración de contraste.

Debe por tanto remarcarse la **variabilidad en la presentación del CLI en RM**, tanto morfológicamente como en lo que respecta al estudio dinámico post-contraste, teniendo incluso en cuenta la posibilidad de lesiones que sean difíciles de distinguir del parénquima mamario normal. De hecho, existen casos descritos de CLI sin realce valorable en RM, condicionando por tanto falsos negativos en dichas pacientes. Este hecho puede explicar la sobreestimación de la RR en este estudio para este tipo de tumores, quedando más tumor residual del esperado en la pieza quirúrgica.

Por lo que respecta a las técnicas de difusión, el CLI muestra valores de ADC similares al CDI, lo que puede ser de ayuda en el diagnóstico de este tipo tumoral en los casos en los que se planteen dudas a partir del estudio dinámico ²⁹⁵.

El CLI típico, por ser frecuentemente un **tumor subtipo luminal**, es una neoplasia **escasamente quimiosensible**, en la que es poco frecuente encontrar una respuesta patológica completa. Este hecho implica que todo radiólogo deba ser especialmente cauto a la hora de valorar la RM post-neoadyuvancia en estos tumores, incluso en casos donde el realce residual en la lesión tratada sea escaso o prácticamente nulo. Más aún, debe tenerse en cuenta el patrón semiológico mostrado en la resonancia post-neoadyuvancia de cara a valorar la fiabilidad de la respuesta.

En cuanto a la influencia del estadio tumoral en la RR, no encontramos diferencias con lo publicado al respecto, pues es el estadio II el más asociado a la misma ^{223,274}. Estas diferencias no son estadísticamente significativas en la literatura publicada de la misma manera que en el trabajo actual.

La presencia de carcinoma ductal in situ no ha demostrado influir en la tasa de RR del cáncer de mama, no influyendo en la misma de forma significativa. En la literatura, se argumenta de la misma forma y se identifica su presencia en la RM en forma de realces lineales no nodulares ^{230,245}.

Son muchas las publicaciones donde se hace referencia al perfil inmunohistoquímico y su influencia o asociación con la respuesta radiológica en RM y patológica; así como su relación con la concordancia entre las mismas ^{240, 243, 244, 259, 274, 284}.

En este estudio, al analizar los receptores hormonales de la forma que se detalla en Material y Métodos, se observa una asociación significativa a favor de negatividad en los RE para una mayor respuesta radiológica y una tendencia clara en el mismo sentido de los RP. Este hecho se confirma también en el estudio de De los Santos et al ²⁷⁴, donde se objetivan mayores tasas de rRC en tumores con RH negativos.

Al agrupar los tumores en función de su perfil inmunohistoquímico, la mayoría de autores argumentan una mayor RR para los tumores **HER-2+**, seguidos por los TN ^{240,274}. De los Santos et al ²⁷⁴ concluye que de forma global, tanto la pRC como la rRC están asociadas a tumores de bajo tamaño en la clasificación TNM, RH negativos, RH-/HER-2+ o TN.

En el trabajo que se presenta, se confirma lo expuesto en la bibliografía existente, siendo los tumores HER-2 positivos los que mayor RR asocian. Sin embargo, se igualan en proporción con los tumores Luminales A que presentan el mismo porcentaje de respuesta radiológica, y son seguidos en tercer lugar por los tumores triple negativo. Se conoce por la literatura existente ^{209, 298-300}, que existen diferencias entre las imágenes de RM en función del inmunofenotipo. Así pues, en aquellos tumores que sean RH+ y G1 o bien diferenciados y presenten rRC, las imágenes de RM se deben interpretar con mucha precaución pues se conoce que tumores con estas características presentan enfermedad residual tras la cirugía y por tanto existirá una sobreestimación de la RR en estos casos.

El régimen de tratamiento de QTN administrado y su número de ciclos no influye sobre el tipo de RR en este estudio. De la misma forma S. Cruz Ciria ²⁴⁰, argumenta sobre esto que ninguna de las líneas de tratamiento administrado en su trabajo era marcadamente superior en ninguno de los subtipos.

En cuanto al tipo de cirugía realizada tras la terapia sistémica primaria, en la serie, encontramos un aumento en la realización de cirugías conservadoras en los casos de mayor RR, asociando también la reconstrucción inmediata con más frecuencia. En algunos de los grandes ensayos sobre neoadyuvancia ^{173-175, 184, 185}, realizados con un gran número de pacientes, se concluye en todos ellos la realización de un mayor porcentaje de cirugías conservadoras frente a MRM, en las situaciones donde hubo mayor respuesta al aplicar los distintos esquemas de QTN.

Actualmente, muchos son los trabajos (por ejemplo el de De los Santos ²⁷⁴), que investigan sobre el tema que ocupa este estudio, pues se marcan como objetivo el poder predecir de forma efectiva y segura que grupo de pacientes se podrían beneficiar

de la radioterapia como único tratamiento y sin cirugía posterior, tras obtener una rRC medida por RM tras QTN. Sin embargo, hasta la fecha, una respuesta completa en la RM no siempre significa una respuesta patológica completa y la resección del lecho tumoral sigue siendo esencial en el tratamiento de estas pacientes ^{226, 293}.

En este estudio, el único factor asociado a una mayor RR de forma significativa y que permaneció siéndolo en el análisis multivariado, fue la afectación axilar global (mediante LA o BSGC) y en sentido inversamente proporcional. Si se analizan los factores relacionados con la BSGC en este trabajo y vemos la concordancia con la literatura existente, existe bastante heterogeneidad ya que su realización en cada serie depende del estado axilar de las pacientes antes del inicio del tratamiento ^{243, 274}, como argumentan muchas de las publicaciones. De hecho, en este trabajo, el realizar esta técnica podría estar asociado a una mayor RR. En este contexto, se ha encontrado un aumento casi significativo de la respuesta radiológica en RM a la QTN (68,4%) cuando al estatus inicial axilar N+ se llegó por medio de la BSGC, por tratarse de una axila clínica y radiológicamente negativa o bien por no tener confirmación histológica de infiltración tumoral en una biopsia ganglionar.

Además, es tema de actual controversia y discusión la realización de la BSGC antes o tras la QTN ³⁰¹, siendo necesaria la realización de más estudios para poder valorar nuevas indicaciones de la BSGC en las pacientes con CM tratadas con QTN.

Para finalizar este bloque, y como ya se ha mencionado anteriormente al hablar de la RR del tumor en RM, las formas de respuesta concéntricas en esta serie son las que más asociadas se encuentran de forma significativa a una mayor respuesta y esto es denominador común entre las publicaciones existentes ^{229, 281, 282}. Algunos autores como Mann ²⁹⁷ o Kim ²⁷², argumentan que las formas de respuesta radiológica concéntricas, se dividen a su vez en dos tipos: “de contracción” (shrinkage), que determina reducción de tamaño de la masa tumoral de forma relativamente concéntrica; y el segundo de ellos, llamado “en nido” (nest), que muestra una disminución de las áreas de captación de aspecto heterogéneo, ocasionalmente en la zona central de la lesión primaria. Esta última forma de respuesta podría corresponderse con la forma de captación en la RM dinámica, en anillo o “rim enhancement”, mencionada anteriormente en este capítulo.

Existe un trabajo recientemente publicado en el que ManMan Li et al ²⁷⁹, determinan que el subtipo molecular y las distintas formas de realce en la RM basal previa a la QTN, son factores predictivos de la forma radiológica de respuesta en la RM tras la QTN. Concluyen que los realces nodulares y únicos están asociados a formas concéntricas de respuesta y, cuando el realce presentado en la RM basal es no nodular, la forma de respuesta objetivada es de tipo dendrítico o en nidos. A su vez se observó que el inmunofenotipo más comúnmente asociado a la respuesta concéntrica fue el

triple negativo, mientras que aquellos RH+/ HER 2- y HER 2+ mostraron asociación significativa con el patrón de respuesta “en nido” o dendrítico.

En el presente estudio, no se han analizado estas asociaciones posibles entre formas de realce y de respuesta radiológica, estudiándose la asociación de cada uno de estos factores con la RR de forma independiente y también encontrando asociación significativa para una mayor RR cuando el realce es nodular y la forma de respuesta es concéntrica. Según ManMan ²⁷⁹, las diferentes formas de respuesta radiológica, pueden deberse a diferencias de quimiosensibilidad entre las distintas regiones del tumor ²⁸⁵, o quizás ser el resultado de cambios microvasculares y fibrosis en las células del tumor secundarios ambos a la QTN.

Parece importante aludir, según lo referido anteriormente, a que la forma de respuesta radiológica es determinante en muchas ocasiones para decidir un tipo u otro de cirugía ³⁰², realizando mayor número de cirugías conservadoras cuando la respuesta radiológica es concéntrica. Así pues, resulta llamativo que los tumores TN, siendo de peor pronóstico, al asociarse en muchas ocasiones con una respuesta concéntrica en RM, podrían beneficiarse de la cirugía conservadora con seguridad.

En cuanto a los diferentes tipos de respuesta (radiológica y patológica), en este trabajo, se ha encontrado asociación no significativa con la RP en la mama y axila, de modo que a mayor RR, también habrá una mayor RP en mama y ganglios y por tanto una correlación entre los tres tipos de respuesta. En la literatura, existe cierta variabilidad en los datos de concordancia, que se verán más adelante, en otro bloque, pero si bien es cierto que en todo lo publicado hasta hoy, la RM es la técnica de imagen que refleja con mayor fiabilidad que la mamografía y la ecografía, el tamaño tumoral residual tras la QTN, demostrando una correlación de hasta un 88% en algunos trabajos,(como el de Martínez de la Haza ²⁹⁶), entre los cambios descritos en la RM practicada tras QTN y el resultado final en la muestra histopatológica.

5.3. EN RELACIÓN A LA RESPUESTA PATOLÓGICA (RP) EN MAMA Y AXILA

Es conocido que la pRC es el factor pronóstico subrogado más importante de QTN, ya que ha demostrado un aumento en SLE y SG ^{157, 169, 212, 248, 249, 253, 283}. Tradicionalmente, la actividad antitumoral de la QTN se ha medido por el porcentaje de pacientes que consiguen una pRC, que generalmente se define como la usencia de tumor residual invasivo en la mama y axila tras la cirugía (ypT0/is ypN-/+). No obstante, la presencia de CDIS residual, ganglios afectados o enfermedad mínima residual no está bien definida a este respecto.

En cuanto a la presencia de enfermedad residual in situ, se sabe que no tiene impacto en la SLE ²⁵¹. En cambio, el estado axilar después de la QTN sí tiene significado pronóstico. En un análisis retrospectivo ³⁰³, los pacientes que pasaban de ganglios positivos a ganglios negativos después de la QTN tenían un mejor pronóstico incluso con la presencia de enfermedad residual en la mama.

5.3.1. RP EN MAMA

5.3.1.1. SOBRE EL PORCENTAJE GLOBAL DE RESPUESTA

Para analizar la RP, existen dos formas hasta la fecha descritas: Una más tradicional en base a los criterios de Miller y Payne ²⁵³, que evalúa el grado de respuesta en mama y axila tras la QTN estableciendo 5 grados para la mama, de menor a mayor respuesta, (siendo el 5, respuesta completa); y 4 grados para evaluar la respuesta patológica en la axila (A, B, C, D); siendo el A la mayor respuesta.

Symmans et al ¹⁶⁰ desarrollaron un modelo para cuantificar el volumen de la enfermedad residual. Se analizó el impacto de los resultados patológicos después de la QTN y el riesgo de recidiva creando una fórmula que se basaba en el tamaño y la extensión de la enfermedad residual invasiva en la mama, el número de ganglios afectados y el mayor tamaño de tumor a nivel ganglionar. A esta fórmula se le ha llamado residual cancer burden (RCB), siendo un nuevo factor de riesgo independiente que mejora la predicción de la enfermedad a distancia después de QTN ³⁰⁴. Este parámetro ha sido incorporado en diferentes estudios de QTN para ver cómo se puede predecir el riesgo de recidiva con diferentes esquemas de QTN en pacientes que no consiguen una pRC en mama y axila. Esta fórmula permite evaluar de forma conjunta el tamaño tumoral y el estado ganglionar a diferencia de la clasificación de Miller y Payne.

Con el paso de los años, otros autores como Rouzier et al ³⁰⁵ y ya en el 2005, publicaron modelos o nomogramas para predecir la pRC basado en características clínicas y patológicas del tumor primario.

En este estudio se ha utilizado la clasificación de Miller y Payne que es la utilizada en nuestro medio para evaluación de la RP y, para una interpretación más sencilla de los resultados, se ha dicotomizado la RP en “no respuesta” (grados 1 y 2) y “respuesta” (grados 3, 4, y 5) como se explica en el apartado de Material y Métodos. Así pues, se ha obtenido un porcentaje global de respuesta patológica del 63,5 % (**22,2% tuvieron pRC**) y un 36,5% de no respuesta.

Si se compara con la literatura existente, casi todos los trabajos publicados hablan de pRC cuando describen sus resultados, así que se ha tenido que centrar la atención en estas cifras para poder establecer similitudes o diferencias entre ellos.

En la tabla siguiente (tabla 5.2), se describen las tasas de pRC de los ensayos y trabajos publicados sobre neoadyuvancia. En los ensayos clínicos donde aparecen varios brazos de tratamiento, se ha elegido la pRC del brazo con mayor respuesta para establecer un análisis comparativo. En dos de ellos, el estudio de Aberdeen ¹⁷⁷ y el estudio en fase III NOAH ¹⁸¹, sí se tienen datos de la respuesta global además de la pRC, y son de un 85% y un 89% respectivamente; aproximadamente un 20% más que en el estudio actual.

Estudio /Ensayo	pRC
NSABP-B18 ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸	13%
EORTC ¹⁶¹	4%
ECTO ¹⁶²	23%
NSABP-B27 ¹⁶⁹	26%
ACCOG ¹⁷⁰	24%
GeparDuo ¹⁷³	22%
AGO ¹⁷⁴	18%
Green ¹⁷⁵	28%
Aberdeen ¹⁷⁷	31%
GeparTrio ¹⁷⁸	7%
Buzdar ^{179*}	65,2%
NOAH ^{180*}	89%
Gepar-Quattro ^{182 *}	31,7%
Gepar-Quinto ¹⁸³	50,4%
NeoAlto ¹⁸⁴	51,3%
Neosphere ¹⁸⁵	45,8%
Estudio actual	22,2%

Tabla 5.2: Ensayos clínicos de Neoadyuvancia y tasas de pRC.

*Estos tres estudios fase III demostraron un aumento significativo de pRC al añadir trastuzumab a la QTN. Las variaciones en los valores de pRC (el 31,7% ¹⁸² frente al 65,2% ¹⁷⁹) se explicarían por la estadificación tumoral, los diferentes esquemas de tratamiento y su duración; dos de las causas que también pueden explicar las diferencias del presente trabajo con respecto a lo publicado en la literatura y que serán analizados más adelante.

Como se puede observar, el porcentaje global de RP es muy variable y heterogéneo entre los distintos trabajos de la literatura.

Al analizar la capacidad de la RM para predecir pRC y tumor residual, se han encontrado diversos estudios en la literatura con los que establecer comparaciones en cuanto a similitudes y diferencias con el presente estudio. En la tabla siguiente (tabla 5.3) se muestran estos trabajos.

La tónica general o lo más argumentado entre lo publicado, es que el porcentaje de rRC sea mayor que el de pRC, a diferencia de este estudio donde ocurre lo contrario. Sin embargo, al encontrar estos resultados, y buscar entre lo publicado, también existen trabajos donde ocurre esto como es el de Schott et al ³⁰⁶ y Chen et al ²⁰⁹. Esto podría atribuirse a aspectos técnicos de la RM, debido a alteraciones en la captación de contraste, o achacable a tamaños muestrales pequeños, como es el caso del estudio actual.

De este modo, se puede argumentar que los resultados del presente estudio en cuanto a porcentaje de pRC y RP global no difieren en general de los diferentes estudios publicados, encontrando un porcentaje menor de rRC que de pRC, dato que se podría dar como discordante de no ser por la gran heterogeneidad y variabilidad entre los estudios publicados en relación a la pRC.

Estudio	N	pRC (% definición)	rRC (% definición)	S	E	Factores que afectan a la precisión de la RM
Chen et al ²⁰⁹	51	55 (no tumor infiltrante en mama)	51 (no captación de contraste)	ND	ND	Alta concordancia (95%) entre rRC y pRC en HER-2+.
Moon et al ³⁰⁷	195	14 (no tumor infiltrante en mama)	ND	37,9	94,6	Mayor precisión en HER 2- y Edad>45años.
De Los Santos et al, 2011 ³⁰⁸	81	32 (no tumor infiltrante en mama)	34,2 (ND)	92	50	No
Warren et al, 2004 ³⁰⁹ (pRC+pRP)	67	17 (no tumor infiltrante ni in situ en mama)	34,2 (ND)	100	80	No
Schott et al, 2005 ³⁰⁶	43	9,8 (no tumor infiltrante ni in situ en mama)	6 (no captación de contraste)	25	97	No
Hayashi et al, 2013 ³¹⁰	264	37 (no tumor infiltrante ni insitu en mama)	22 (no captación de contraste)	44	90	TN: Mayor precisión de la RM
Garrigos L. et al, 2013 ²⁷⁵	103	13 (no tumor infiltrante en mama)	37 (no captación de contraste)	82	71	No
Estudio actual, 2017	63	22,2 (no tumor infiltrante en mama)	12,7 (no captación de contraste)	ND	ND	HER-2+: Mayor precisión de la RM

Tabla 5.3: Estudios que analizan la capacidad de la RM para predecir pRC y tumor residual.

5.3.1.2. SOBRE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RP EN LA MAMA

Como se ha mencionado anteriormente, la pRC está asociada de forma independiente con una mayor supervivencia global y libre de enfermedad y por tanto es el objeto de estudio de múltiples ensayos de neoadyuvancia ^{157, 169, 212, 248, 249, 253}, así como de los estudios que analizan la capacidad de la RM en predecir la misma ^{160,291, 294, 299}. En todos ellos, al igual que en el presente trabajo, se han analizado múltiples variables que pudieran ser motivo de variaciones en la RP local del tumor en la mama.

Comenzando por las variables de índole clínico-epidemiológica, en la literatura no se han encontrado grandes diferencias en cuanto a la edad y su relación con la RP. En este trabajo, se ha observado mayor RP entre pacientes algo más jóvenes pero sin ser esta significativa, lo que sí ha demostrado cierta influencia es la edad de la MP más elevada para una mayor RP (49,8 años). Esto ha podido resultar así al ser la media de edad de la serie más baja y en población premenopaúsica. Symmans ¹⁶⁰ contaba en su estudio con mayor proporción de pacientes mayores de 50 años (122) pero tampoco fue significativo el factor edad pues el número de enfermas menores de 50 años era similar (119) al del grupo de mayores de 50 años.

Además, se ha visto en este trabajo que los antecedentes familiares de primer grado para CM pudieran estar también asociados a una mayor RP, al igual que ocurría con la RR. Dado que parte de pacientes con antecedentes de primer grado para CM presentan síndromes genéticos asociados como BRCA 1 y 2, y estos tumores son TN con proliferación celular elevada ²⁸⁶⁻²⁸⁹, que se asocian a mayor RP; podría considerarse que esta posible relación se debe al hecho de que las pacientes con antecedentes familiares presentan de forma frecuente este tipo de tumores y por consiguiente presentarían una mayor respuesta patológica.

En relación con los aspectos morfológicos del tumor y su relación con la RP local, en la mamografía, las lesiones percibidas como microcalcificaciones se asociaron a una mayor respuesta patológica. Acerca de este aspecto, un trabajo coreano ²⁴⁴ compara la capacidad de la RM con la de la MMG a la hora de valorar las microcalcificaciones tras la QTN en el tumor residual. En este estudio se argumenta que existe una menor correspondencia de las lesiones vistas en MMG como microcalcificaciones con el tumor residual, que las encontradas en RM tras la QTN. La sobreestimación o infraestimación del tumor residual depende de la inmunohistoquímica del tumor y también del número de ciclos de QTN ^{160,223}. Esta serie llega a la conclusión de que los tumores HER-2+ /RH+ presentan una mayor correspondencia entre las microcalcificaciones residuales tras QTN en la MMG y la respuesta histopatológica. Estos resultados están de acuerdo con los de este estudio, ya que el mayor porcentaje de RP lo presentan los tumores HER-2+.

En RM, la mayor concordancia entre microcalcificaciones en tumor residual y pieza histopatológica se encuentra en tumores TN y esto puede ser debido a una mayor permeabilidad vascular que permite una mayor captación de contraste en la imagen y una mejor identificación ^{226, 268}. Del mismo modo, la infravaloración de la respuesta patológica en las imágenes de RM es más frecuente en RH+/HER-2- que han recibido más de cuatro ciclos de QTN.

En el análisis univariado, la morfología del tumor en la RM basal o previa a QTN que se asocia a una mayor respuesta, y además presenta significación estadística,

se corresponde con las formas ovales y lobuladas. En la literatura, diversos autores argumentan esto mismo en sus publicaciones como por ejemplo Michoux et al ²⁴² o Uematsu ²²⁹ que asocian los tumores con márgenes definidos y efecto masa o realces nodulares con una mayor RP. Este es el aspecto que en la RM basal muestra una mayor relevancia, ya que los datos referentes a márgenes, tipo de curva, y realces tumorales y de fondo, muestran patrones de distribución más heterogéneos y variables que no son tan definitorios para predecir la RP, tanto en este estudio como en la literatura publicada.

En múltiples trabajos ^{223,229, 240-242, 274} los cambios en el **tamaño tumoral** reflejados en la RM tras el tratamiento sistémico primario, constituye el principal factor predictor de respuesta patológica, dato que también apoya este estudio, siendo significativo en el análisis univariado. Hylton et al ²²² lo pone de manifiesto en su estudio, donde demuestra que las variaciones en el tamaño tumoral en RM son más válidas para predecir respuesta patológica completa que los datos acerca del mismo en la exploración clínica, obteniendo áreas bajo curva ROC de 0,75 y 0,68 respectivamente. A su vez argumenta que las primeras variaciones en el mismo en RM son ya indicativas de la respuesta que ese tumor va a tener. Este hecho, sin embargo, se contradice en parte con lo argumentado en el meta-análisis de Marinovich ²²³ donde se encuentra finalmente que existe solo una débil evidencia en la mayor capacidad diagnóstica de la RM con respecto al exámen clínico.

Otro de los factores de la RM tras QTN que resulta relevante en este trabajo, y con mayor fuerza aún que el tamaño tumoral para explicar la RP (permanece significativo en el análisis multivariado), es el **realce tumoral**. En este estudio se halló que fue 12,38 veces más probable (IC 95%:3,1-49,04) hallar respuesta patológica en la mama cuando el realce tumoral tras QTN era mínimo o inexistente que cuando era heterogéneo e intenso ($p=0,0005$). En los tumores que presentan mayor respuesta patológica este realce inicial es homogéneo o inexistente en la RM con realces de fondo mínimos. Aunque este hecho se pone de manifiesto entre los artículos publicados ²⁴², bien es cierto que no permanece tan significativo. La variabilidad de este dato, en cuanto a fuerza de asociación con la respuesta, podría explicarse al igual que el resto de parámetros en RM por los aspectos técnicos de la misma, no pudiendo tampoco obviar que estos cambios en el realce del tumor, o en la capacidad de captar contraste en la imagen, depende del inmunofenotipo tumoral y de las características biológicas de cada tumor ^{241-244, 284}, que pueden afectar a la distribución y circulación del gadolinio con las posibles modificaciones del momento precoz de captación (“early time point”).

Es de interés actual aludir al CDIS y su relación con la RP, pues la presencia de CDIS residual no está bien definida y en algunos estudios su presencia no se considera pRC ²²³. En el trabajo actual, la presencia de CDIS en mayor o menor porcentaje, no influye en la RP. La presencia del mismo en el tumor residual se ha considerado como

pRC según los criterios de Miller y Payne. Estos últimos ²⁵³ y Symmans ¹⁶⁰ consideran respuesta patológica completa la ausencia de carcinoma invasivo, ya que no existe evidencia que la sola existencia de CDIS residual aumente el riesgo de futuras recidivas o metástasis a distancia ^{251, 311}. Por el contrario en el meta-análisis de Marinovich ²²³, de los 44 estudios que comprende, en 9 de ellos se consideró CDIS como positivo o negativo para enfermedad residual indistintamente, en 4 de ellos se consideró pRC la ausencia de tumor invasivo e in situ, y en 12 de los mismos no se definió con claridad si fue considerado o no como enfermedad residual.

Otros autores como Wong H et al ⁷⁹ sostiene que el componente in situ asociado está relacionado con la mayor o menor agresividad del cáncer invasor. Hasta la fecha, la evidencia más sólida es la referida por Miller y Payne²⁵³ y Symmans¹⁶⁰ y sería preciso realizar más estudios sobre el CDIS y su relación con la RP para llegar a nuevas conclusiones al respecto.

En cuanto a las características histopatológicas de los tumores de las pacientes y su influencia en la RP, en la serie, la variante CDI, una peor diferenciación, y la presencia de tumores únicos, se asocian a una mayor RP local. De los Santos et al ²⁷⁴ obtiene resultados similares en cuanto a estas características del tumor obteniendo porcentajes de RP para CDI, G3 de 29% y 35% respectivamente. Los de la serie presentada son más elevados aún, siendo el porcentaje de respuesta para CDI de 69,2% y de 66,6% para tumores G3.

Si se analiza el estadio tumoral, también existe consenso en diversos trabajos sobre neoadyuvancia, como el De los Santos ²⁷⁴, en el que el estadio II clínico es el más comúnmente asociado a RP. Tras la terapia sistémica primaria, los estadios predominantes pasan a ser el I y el 0 (ausencia de estadio o estadio 0 por pRC). Este hecho se confirma en el estudio actual con porcentajes de RP en estadio II c de hasta un 60%.

Entre la literatura se argumentan como principales causantes de la variabilidad en la pRC, la estadificación tumoral y la heterogeneidad en los regímenes de quimioterapia administrados pero el factor principal más discutido, y con respecto al cual se llegan a similares conclusiones en todos los trabajos publicados, es el subtipo molecular en el seno de los aspectos inmunohistoquímicos de los tumores de mama.

En este trabajo, se encuentra una asociación significativa entre el índice de proliferación mediante Ki 67 (14%) y la RP local. Kuerer HM et al ²¹² relacionan este factor de proliferación o índice mitótico con una alta tasa de pRC. Además, algunos estudios también han encontrado que las pacientes con RH negativos responden más a la QTN que las pacientes con RH positivos, aunque esto puede deberse a que los tumores RH negativos suelen ser de alto grado ^{155,162, 312, 313}. Los resultados de este estudio argumentan de forma similar lo referido en estos trabajos.

Con respecto al HER-2 neu, de manera independiente, no está asociado de forma significativa con una mayor respuesta patológica, sin embargo, en bastantes trabajos de la literatura ^{240, 274, 284}, al igual que en este, se relaciona la sobreexpresión del HER-2 con una mayor respuesta patológica local a la QTN, además de beneficiarse más este tipo de tumores de regímenes de tratamiento que contienen antraciclinas ³¹⁴.

Si se analiza la respuesta patológica en función de los inmunofenotipos, existe unanimidad al argumentar que son los subtipos HER-2 y TN los que más se asocian a una mayor respuesta a la terapia sistémica primaria. En este estudio, se han obtenido porcentajes de respuesta mayores entre los tumores HER-2 con un porcentaje del 80%, seguido por los TN con un 73,40% de respuestas patológicas. En otros estudios de la literatura como por ejemplo De los Santos et al ²⁷⁴ y Sta Cruz Ciria et al ²⁴⁰, obtienen también porcentajes mayores en el subgrupo HER-2 +. En el estudio de Parker y colaboradores ¹¹⁴, también se obtuvo mayor tasa de pRC en tumores HER-2 + y TN pero a diferencia de los anteriores, el porcentaje de respuesta mayor estuvo entre los tumores TN con un porcentaje del 43%, mientras que los tumores Luminales A y B obtuvieron porcentajes de respuesta del 7% y 17% respectivamente.

En la tabla siguiente (tabla 5.4) se reflejan estos datos comparando la pRC en función del inmunofenotipo en los diferentes estudios.

	N	Respuesta Patológica		(%)		
		Luminal A	Luminal B	Luminal-HER	HER-2	TN
Rouzier et al ¹¹³	82	7	7	NC	45	45
Parker et al ¹¹⁴	357	7	17	NC	36	43
De los Santos et al ²⁷⁴	746	13	13	25	38	37
Sta Cruz Ciria et al ²⁴⁰	205	2,6	8,2	31	65,5	38,1
Estudio actual	63	46,6	66,6	50	80	70,4

Tabla 5.4: Relación entre inmunofenotipo tumoral y RP local en la mama en los estudios publicados.

Las diferencias que se pueden encontrar con respecto a la respuesta entre los grupos pueden ser debidas al sistema utilizado para agrupar los tumores según inmunohistoquímica. En el estudio actual, se ha hecho la agrupación en función de la propuesta del consenso de St Gallen 2015 ⁸⁷.

En otros trabajos publicados ²⁸⁴, el inmunofenotipo es el único factor independiente asociado a RP tumoral, a favor de los tumores HER-2+. En el presente, no resulta significativo este resultado en el análisis multivariado, obteniendo como único factor independiente asociado a la RP tumoral, el realce tumoral en la RM tras la QTN, como se ha comentado con anterioridad.

Con respecto al régimen de QTN utilizado, el uso conjunto de antraciclinas y taxanos se asocia a una RP mayor (80,4%). Algunas series importantes ¹⁷³⁻¹⁷⁵ concluyeron que el esquema secuencial de antraciclinas y taxanos se asocia a mejores resultados que el esquema concurrente. Sin embargo, es imposible determinar si el beneficio observado es resultado del uso secuencial o por las diferencias en las dosis administradas de quimioterapia (mayores en la rama secuencial) o la duración del tratamiento (también mayores en la rama secuencial). Al igual que lo que sucede en los resultados de los estudios de CM metastásico, el esquema de paclitaxel semanal, es más activo ¹⁷⁶

Se conoce, sin embargo, que el esquema de QTN utilizado si podría ser relevante en la capacidad de predecir la RP a través de la RM según otros estudios como el de Nie K et al ³¹⁵. Uno de los objetivos primordiales en la neoadyuvancia es identificar y seleccionar a las pacientes que se beneficiarán de los diferentes tipos de esquemas para evitar tratamientos ineficaces. Por este motivo, tras la primera generación de ensayos clínicos aleatorizados, muchos estudios^{166, 169, 174, 175, 177} han explorado la optimización de distintos regímenes para mejorar los resultados obtenidos y han sentado las bases para seguir evaluando el papel de la QTN en el CM.

En lo que respecta al uso de Trastuzumab en neoadyuvancia, en este estudio no se encuentran diferencias en relación con la RP. Este dato si difiere de lo publicado en la literatura, ya que Buzdar et al ¹⁷⁹, mostraron un mayor efecto terapéutico en las pacientes con HER-2 neu positivo al añadir trastuzumab a la QTN, obteniendo una mejoría en las tasas de respuesta completa que iban del 26,3% al 65,2%. Se sabe que la tasa de respuesta completa tras tratamientos neoadyuvantes basados en combinaciones de antraciclinas y taxanos es tan solo del 14%-26% ³¹⁶ y el tratamiento complementario con trastuzumab en los tumores HER-2 + aumenta la pRC a un 40%-60% ^{181, 182}. Así pues, los resultados obtenidos en el trabajo actual pueden atribuirse al pequeño tamaño muestral y, por tanto, insuficiente número de pacientes tratadas con trastuzumab (28,5%) para obtener resultados semejantes a los publicados.

Si analizamos el tipo de cirugía realizada en función de la RP, en este estudio tras la QTN, se obtiene de forma significativa un 88,8% de cirugías conservadoras realizadas en el grupo de respondedoras frente a un 11,2% en el grupo que no obtuvo respuesta patológica. Este aumento en la tasa de cirugías conservadoras tras la QTN es un dato que se mantiene firme entre lo publicado. Así pues, en el ensayo NSABP B-18 ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, en las pacientes que recibieron QTN se realizó un mayor número de tumorectomías respecto a las pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (el 67% frente al 60%; p=0,0029). De igual forma, en el ensayo EORTC ¹⁶¹ un 23% de las pacientes que recibieron QTN y que inicialmente eran subsidiarias de una mastectomía pudieron beneficiarse de una CC. Lo mismo ocurre con los resultados del ensayo ECTO ¹⁶² donde la tasa de CC fue significativamente superior en las pacientes que

recibieron QTN (el 71% frente al 35%; $p < 0,0001$). Sin embargo, en el ensayo NSABP-B27 el aumento de pRC al tratar con QTN, no se traduce en un aumento significativo de la tasa de CC.¹⁶⁹

Otro aspecto importante y discutido en la literatura es si la QTN aumenta el índice de recaídas ipsilaterales al realizar CC, demostrándose que no era así en varios ensayos clínicos^{156-158, 161}. En estudios recientes²⁷⁴ se estudia la posibilidad de que con el desarrollo de regímenes más eficaces de QTN, y la exactitud de los métodos de imagen de RM para predecir rRC, en un futuro la cirugía tras QTN podría ser obviada e incluso la radioterapia adyuvante, pero hasta la fecha la evidencia no sustenta esta argumentación.

En cuanto al uso de la BSGC, se encuentra una tendencia en el hecho de que al realizar esta técnica sea positivo, con respecto a la RP, el resultado para la misma, no considerándose relevantes otros aspectos como el momento de realizarla, (si pre o post-QTN), tema por otro lado controvertido y discutido en la literatura actual³⁰¹. Este resultado podría estar relacionado con la respuesta axilar a la QTN, que es variable en la literatura (20%-60%)^{317, 318} y concordante de forma significativa con la RP local en la mama.

En cuanto a esta última, en el actual trabajo, se observa una relación con la RR aunque no de forma significativa. Sin embargo, existe una fuerte asociación con la RP en la axila y acorde con lo publicado hasta la fecha^{319, 320}.

5.3.2. RP EN AXILA

5.3.2.1. SOBRE EL PORCENTAJE GLOBAL DE RESPUESTA

Hasta el momento, el factor predictivo del tiempo libre de enfermedad y de supervivencia en el CM más potente es la respuesta patológica al tratamiento sistémico, estando también relacionado con los distintos subtipos moleculares³²¹, al igual que ocurre con la RP en la mama. Así mismo, es conocido que la respuesta patológica completa y la negatividad de los ganglios axilares^{153,158} son factores pronósticos establecidos, mientras que los datos sobre la relación de la respuesta clínica con el pronóstico son menos sólidos.

Para la medida de la respuesta patológica axilar (RPA), en nuestro medio se han utilizado los criterios de Miller y Payne²⁵³, descritos anteriormente y en el apartado de Material y Métodos. Según estos criterios se considera pRC axilar la tipo A; que considera los ganglios axilares negativos sin cambios atribuibles a QTN, y la tipo D, refiriéndose a ganglios negativos con cambios secundarios a QTN. Se ha considerado

como no respuesta (para dicotomizar la variable y resultar más sencilla la interpretación), los cambios axilares tipo B (ganglios positivos, sin cambios atribuibles a QTN), y los cambios tipo C (ganglios positivos con respuesta parcial). Como se ha mencionado anteriormente al hablar de la RP local del tumor, la fórmula de Symmans (RCB) ¹⁶⁰ podría ser más representativa al englobar la respuesta tumoral local y ganglionar de forma conjunta.

El objetivo buscado, no es otro que, tras finalizar la QTN, se compruebe la respuesta en los ganglios axilares no solo con fines pronósticos, sino también con vistas a una nueva evaluación axilar tras QTN para evitar LA innecesarias ²⁰⁰ en el caso de axilas patológicas confirmadas mediante BAG o BAV, previas al tratamiento con QTN.

Hay pocas publicaciones que evalúen la respuesta patológica a la QTN en la axila haciendo distinción en si se trataba de una axila clínicamente metastásica o si, por el contrario, presentaba una afectación metastásica oculta detectada únicamente por la técnica de la BSGC. En los casos recogidos en la serie, al ser del año 2008 en adelante, se ha realizado esta técnica en todos los casos necesarios, pues fue a partir de este año cuando se inició la estadificación axilar mediante la misma, y previo siempre a QTN.

El porcentaje global de RP axilar tras la QTN fue del 57,2%, cifra semejante a lo publicado en la literatura (20%-60%) ^{317,318}, y el porcentaje de no respuesta estuvo en cifras de 42,8%.

En la tabla siguiente (tabla 5.5), se muestran los porcentajes de RPA en los principales ensayos de la literatura de los que se disponen datos de forma aislada, ya que como se ha mencionado anteriormente, hay poco publicado al respecto y la mayoría de estudios hacen referencia a respuesta patológica en mama y axila de forma global.

Estudio/Ensayo	RPA
NSABP-B18 ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸	59%
EORTC ¹⁶¹	38%
ECTO ¹⁶²	61%
NSABP- B 27 ¹⁶⁹	69%
Jiménez A. et al ³³⁶	56%
Estudio actual	57,2%

Tabla 5.5: Estudios y ensayos clínicos de Neoadyuvancia y tasas de RPA.

Como se puede apreciar, el resultado obtenido en este trabajo no es discordante con lo publicado en la literatura, además de estar ajustado al porcentaje de respuesta patológica tumoral local (en la mama) que es del 63,5%, dato que concuerda con la importante correlación existente entre ambas.

5.3.2.2. SOBRE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RPA

Los estudios más predominantes en la literatura hasta la fecha son los relacionados con los aspectos del GC y su uso en neoadyuvancia, tema muy controvertido; sin embargo, son escasas las publicaciones relacionadas con la RPA. Recientemente se han publicado modelos predictores de la pRC en la axila, si bien no estaría justificada la omisión del tratamiento axilar únicamente basado en el resultado obtenido en dichos nomogramas³²². Lo que sí se argumenta firmemente en la literatura es la correspondencia entre respuesta patológica local y axilar^{319, 320}, dato que se confirma en el presente trabajo y que se analizará más adelante con detalle.

Existen numerosos estudios acerca de los factores predictivos de afectación axilar, entre ellos algunos relacionados con la variable edad³²³⁻³²⁵, pero casi ninguno que pueda explicar o justificar la asociación obtenida en este estudio con respecto a la edad de la MQ y la respuesta patológica axilar. En este trabajo, esta variable está asociada a una mayor respuesta axilar para edades de menarquia de 12,3 años +/-1 (IC95%:0-0,2), algo más elevada que en el grupo de no respuesta. Esto podría explicarse por el hecho de que los tumores que presentan una mayor respuesta son RH negativos, no dependientes de estrógenos y progesterona y por tanto el tiempo que estén bajo el influjo hormonal no debería de influir en la respuesta, si bien, podría ser en el caso de tumores luminales, donde al retrasarse uno o dos años la edad de la MQ, podría traducirse en un incremento en la RPA, al estar menos tiempo en la vida de la enferma influyendo el componente hormonal.

Al igual que ocurría en la RP local, también existe una tendencia a mayor respuesta en edades superiores de MP. Este dato apoya que los tumores asociados a mayores tasas de RPA son los que presentan RH negativos, pues al tener más tiempo la menstruación no solo se comprueba que el estado hormonal no interfiere en la respuesta, sino que estas enfermas podrían responder mejor.

Con respecto al uso de anticoncepción hormonal o terapia hormonal sustitutiva, en este trabajo existe una asociación a favor de su uso y una mayor RPA ($p=0,05$), no estando relacionados los antecedentes familiares de primer grado a diferencia de lo que ocurría con la RR y la RP en la mama donde se demostró dicha asociación. Entre la literatura, no se han encontrado publicaciones que argumenten de forma concreta la

posible relación entre anticoncepción y/o terapia hormonal sustitutiva y RPA, pero teniendo en cuenta que la mayor tasa de afectación axilar aparece en los tumores luminales ^{100, 101, 104, 106, 108, 111, 113, 114} y estos a su vez tienen receptores hormonales positivos, esta relación y la influencia de dicha hormonoterapia en estos tumores podría explicar este hecho. Además, este estudio comprende pacientes en edades jóvenes (perimenopausia) y en esta franja de edad (fértil y en menopausia reciente) es más frecuente la toma de este tipo de fármacos.

También llama la atención la tendencia a la significación estadística obtenida entre tumores no palpables y una mayor RPA ($p=0,073$), cuando la mayoría de los tumores en el estudio fueron palpables. Esto podría explicarse por el tamaño tumoral de estos tumores ^{223, 229, 240-242, 274}, que al ser más reducido, experimentan una mayor respuesta tanto a nivel mamario como axilar e incluso están asociados a una afectación axilar menor de inicio.

Otro hallazgo susceptible de ser mencionado es la asociación del aumento de RPA con los programas de detección o de "screening". Al igual que ocurría con la RP en la mama, existía mayor respuesta cuando esta era la vía de detección o de origen en la consulta de las enfermas. Una revisión sistemática llevada a cabo por Nagtegaal et al ³²⁶ ha confirmado que la realización de programas de cribado conlleva el diagnóstico de tumores más pequeños a la presentación y la consiguiente reducción de metástasis en los ganglios linfáticos.

Las características en la RM basal y su asociación con la RPA, al igual que en para la RP, se han asociado las formas tumorales lobuladas y ovales con márgenes regulares a una mayor respuesta ^{229, 242} pero en axila no se ha encontrado significación estadística a diferencia de lo hallado en la respuesta local. Las curvas en meseta o en lavado en la RM pre-QTN se asocian también a una mayor RPA tras QTN, al igual que los realces tumorales mínimos o heterogéneos y realces de fondo mínimos, pero estos datos son variables entre los estudios publicados y no demuestran una consistencia firme. Entre los tumores donde se halla una RPA mayor, en la RM post-QTN se objetivan morfologías de márgenes bien definidos y redondeadas, con curvas ascendentes o bien sin patrón alguno de captación de contraste, con realces mínimos o nulos, tanto del propio tumor como de fondo ^{241-244, 284}.

En cuanto a los hallazgos de la RM son por tanto, muy similares a los encontrados cuando se analizó la relación entre las características en la imagen de RM del tumor mamario y la RP, siendo el **tamaño tumoral** en la **RM preoperatoria o post-QTN**, el más asociado a RPA, con una media de 1,7cm +/-4 (IC95%:0-1,8). En conjunto, los tumores de mama más grandes tienden a estar más asociados con un mayor número de ganglios linfáticos axilares metastásicos que los tumores más pequeños, y la

relación de la afectación de los ganglios axilares con el tamaño tumoral es consistente en la literatura, tanto en el periodo previo a la BSGC ^{323-325, 327, 328} como con esta técnica ³²⁹⁻³³¹, pero en los que se realizó LA en niveles I y II de Berg ^{332, 333}.

Sin embargo, la relación aparentemente simple entre el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos es clínicamente poco fiable porque, aunque existe una asociación entre el tamaño tumoral y la implicación de ganglios linfáticos para la mayoría de tipos de tumores, este patrón no es invariable. Se han observado tumores primarios pequeños con metástasis ganglionares que presentaron un curso clínico agresivo ³³⁴. Foulkes et al ³³⁵ observaron que la relación “tamaño-ganglios” en cáncer de mama de tipo basal es distinta y es similar a la observada en el cáncer de mama BRCA 1 relacionado; y por otra parte el tamaño del tumor no es un fuerte indicador de pronóstico en el subtipo basal. Se ha mencionado todo esto por la relación que se encuentra entre estos tipos de tumores y la respuesta a la QTN a través de la RM. Como se comentó en el bloque anterior, el patrón de captación de contraste “en anillo” o “rim enhancement” en la RM, estaba fuertemente asociado con tumores G3, TN y RH negativos y a su vez se trataba de un marcador pronóstico ²⁴³ en este tipo de tumores; sin embargo, no se encuentra asociación de ningún tipo con el número de metástasis axilares.

Así pues, algunos tipos de cáncer de pequeño tamaño podrían albergar células que son inherentemente agresivas y con tendencia a sufrir metástasis aún sin afectación ganglionar axilar. Estas observaciones tienen implicaciones especialmente para las mujeres con cáncer de mama tipo basal y BRCA 1 relacionados ³³⁵.

En los apartados anteriores acerca del resto de tipos de respuesta, no se ha comentado la variable de pico de máximo realce, que experimenta un descenso no significativo en los casos de respuesta tanto local como axilar. Este dato muestra un valor significativo en otros estudios de la literatura ^{222, 229, 240, 241}, demostrando ser un factor predictivo de respuesta junto con los cambios en la curva dinámica, el ADC y el tamaño tumoral. En este estudio se ha objetivado su variación en las diferentes respuestas tumorales pero no ha alcanzado la significación estadística y por tanto no explica en esta ocasión la RP tanto local como en axila. Esto ha podido ocurrir por el pequeño tamaño muestral de la serie.

En general, en este estudio y en la literatura, potencialmente, características del tumor en la RM preoperatoria o post-QTN, como el tamaño tumoral, podrían comportarse como biomarcadores para seleccionar grupos de pacientes y ser indicativos no solo de respuesta, sino también pronósticos ²⁴³.

Atendiendo a los aspectos histopatológicos y su relación con la RPA, también existe (al igual que en el resto de parámetros), asociación con lo que ocurría al analizar

estos factores con la RP en la mama. Así pues, se encuentra una mayor respuesta patológica en ganglios cuando existe un único tumor, pues la carga tumoral es menor, dato que se argumenta de la misma manera y firmemente entre la literatura ^{160,253}. En la serie presentada, dicha variable se mantiene significativa en el análisis univariado. En cuanto a la estadificación, obtenemos también resultados similares, con clara tendencia a la significación en la serie cuando se trata de estadio II clínico, asociado a un 80% de RPA ($p=0,088$), un porcentaje aún mayor al obtenido al estudiar la RP en la mama (60% y $p=0,402$). Tras la QTN, los estadios más frecuentes son el Iy y el estadio 0 en caso de respuesta patológica completa. De los Santos et al ²⁷⁴ también argumenta estos resultados en una publicación reciente.

La AJCC en la octava edición de la clasificación TNM ⁵⁶, hace referencia a nuevas formas de estadificación pronóstica, añadiendo para ello el grado de diferenciación tumoral, el estado de RH (estrógenos y progesterona) y HER-2 a los datos clásicos de tamaño, ganglios y presencia de metástasis. De esta manera se establece, además de una información diagnóstica, detalles acerca del comportamiento y evolución de cada tumor en función de sus características histológicas e inmunohistoquímicas. Con respecto a estas últimas, son muchas las publicaciones que han analizado la relación entre la respuesta local y axilar a la QTN y el inmunofenotipo tumoral desde hace años atrás y a lo largo de la historia ^{100, 101, 104, 106, 108,111, 113, 114}. En la serie, existe un comportamiento similar en cuanto a perfil inmunohistoquímico y RPA, a lo obtenido al estudiar la RP en la mama, donde siguen siendo los tumores HER-2+ los que más responden tanto localmente (80%) como en axila (90%), seguidos de los tumores TN con porcentajes de respuesta en axila de hasta un 73,4%. A diferencia de lo que ocurría en la RP local, en la axila, estos resultados alcanzan significación estadística ($p=0,011$) pero no se mantuvieron como factor predictivo independiente en el análisis multivariado. Al comparar estos datos con los de la literatura, existe acuerdo casi unánime con estos datos ^{274, 284}, donde los tumores HER-2+ se asocian a mayor respuesta. Sin embargo, en un trabajo reciente ³³⁶, además de no obtener significación estadística en sus resultados acerca del subtipo molecular y RPA, el mayor porcentaje de respuesta lo obtuvieron los tumores TN (69%) seguidos de los HER-2+ (62%) y luminales A y B (47%).

En relación estrecha con lo anteriormente citado, se encuentra el estado de los RH categorizados sobre el 10% y el Ki 67, sobre el 14%. Estas variables en la serie se mantienen como factor predictivo independiente en el análisis multivariado y por lo tanto explican con bastante fuerza la RPA, con OR de 6,28(RE) y 6,18 (RP) y 5,45 (ki 67). Así pues, tumores con RE negativos, RP negativos y Ki 67% positivos se asocian a una mayor RPA estadísticamente significativa en nuestra serie con $p=0,0005$, $p=0,0005$ y $p=0,032$ respectivamente. Estos resultados se corresponden con los encontrados en múltiples publicaciones de la literatura ^{155, 162, 212, 312, 313}.

Como se ha mencionado con anterioridad, existen pocas publicaciones que evalúen específicamente la RPA a la QTN. Las que se encuentran son en su mayoría relacionadas con la inmunohistoquímica del tumor y la BSGC ^{200, 285, 301, 337}. En este contexto se ha encontrado un aumento significativo de la respuesta a la QTN (94,7%) cuando al estatus inicial axilar N+ se llegó por medio de la BSGC, por tratarse de una axila clínica y radiológicamente negativa, o bien por no tener confirmación histológica de infiltración tumoral en una biopsia ganglionar. Este resultado se ha mostrado como factor independiente asociado a RPA con una OR 42,5(IC 95%: 3,5-506,18). A la hora de analizar los resultados no se ha hecho referencia a si el tipo de afectación axilar inicial era micrometastásica o macrometastásica en las pacientes N+ por BSGC, debido a que esta información en ningún caso modifica actualmente la indicación de LA en el contexto de la QTN.

Por el contrario, cuando la axila fue clínica/radiológicamente positiva para malignidad, el porcentaje de RPA disminuyó a menos de la mitad (28,9%, p=0,0005), que si bien resulta una cifra importante es significativamente menor a la previa. Estos datos se mantienen de la misma forma en diversas publicaciones de la literatura desde Symmans ¹⁶⁰ hasta otros trabajos más recientes como el de Jiménez et al ³³⁶, y por lo tanto y hasta el momento, se mantiene que el factor predictivo del tiempo libre de enfermedad y de supervivencia en el CM más potente es la respuesta patológica al tratamiento sistémico también a nivel axilar, estando también el tiempo libre de enfermedad relacionado con los distintos subtipos moleculares³²¹ al igual que en la RP en la mama.

Tema de actual controversia es la realización de la BSGC postneoadyuvancia. En la última revisión de consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria del 2013 constituyó una consideración especial la realización de la BSGC posterior al tratamiento neoadyuvante, pudiéndose evitar la LA en aquellos casos que esta resultara negativa para malignidad (con un nivel de evidencia 1)³⁰¹. No obstante, el tema continúa abierto por series recientemente publicadas que muestran una alta tasa de falsos negativos, y que se explican probablemente por la regresión del tumor provocada por el propio efecto del tratamiento sistémico, pudiendo esto modificar el drenaje linfático normal de la mama y distorsionar el mapeo de migración linfática. Esto se traduce en peores resultados de la técnica, con mayor tasa de falsos negativos y menor tasa de detección del GC ^{202, 318}. Existen otros grupos que han publicado series con mejores resultados, con tasas de detección en torno al 85% y de falsos negativos del 8,3%^{200, 338}. También se ha descrito en la literatura una diferencia en la tasa de detección de la BSGC postneoadyuvancia según los subtipos moleculares, siendo esta tasa mayor en los casos HER2 positivo³³⁷.

En la práctica clínica diaria, existe una gran variabilidad en el momento de indicar la BSGC respecto a la QTN, siendo este resultado determinante para decidir el tratamiento quirúrgico axilar final postneoadyuvancia, no haciendo en ningún caso distinción en si al estatus axilar N+ inicial se llega por una axila clínica/radiológica positiva o únicamente por la BSGC en una axila que a priori es clínica y radiológicamente negativa. En la serie, aun tratándose de casos recogidos en muchos casos previos a 2013, casi la mitad (9/19) se realizaron post-QTN, obteniéndose mejores porcentajes de respuesta axilar tras la QTN en estos casos, aunque sin significación estadística.

Tras los resultados obtenidos, se puede sugerir que debe valorarse realizar la BSGC tras la QTN en todos los casos con axila clínica/radiológicamente no sospechosa tras finalizar el tratamiento sistémico, para evitar linfadenectomías innecesarias en caso de confirmarse ausencia de infiltración tumoral ³³⁹. En otros medios ³³⁶, a la técnica del GC añaden la realización de una SPECT-TC de tórax adicional a las imágenes planares del estudio linfogammagráfico y la utilización de una gammacámara portátil intraoperatoria complementaria a la sonda de detección gamma. Al introducir estos 2 avances tecnológicos dentro del campo de la Medicina Nuclear, es posible que se consiga mejorar la tasa de detección y disminuir así la tasa de falsos negativos del GC dentro del contexto de la postneoadyuvancia, principalmente en aquellos casos en los cuales es necesaria la reevaluación axilar mediante una segunda BSGC. En estas circunstancias es donde la técnica parece tener resultados más desfavorables, pero paradójicamente es la situación clínica que más se beneficiaría de dicha reevaluación axilar. No obstante, dado que actualmente no existe suficiente evidencia, es necesaria la realización de más estudios para poder valorar nuevas indicaciones de la BSGC en las pacientes con CM tratadas con QTN, así como el momento más idóneo para realizar dicha técnica.

Otras medidas propuestas para mejorar las tasas de detección y disminuir los falsos negativos en la BSGC posterior a la QTN en casos cN+ previos con buena respuesta clínica ^{198, 202, 203}, es el uso de doble trazador (isótopo más colorante), identificar y biopsiar al menos 3 GC o el uso de técnicas de marcaje del ganglio afecto en el momento de su biopsia mediante un marcador metálico y comprobar la concordancia entre ganglio biopsiado y GC en el momento de la BSGC ²⁰³⁻²⁰⁶. Se denomina a este procedimiento disección axilar dirigida ("**targeted axillary dissection**" TAD).

En relación a la influencia del régimen de QTN utilizado sobre la RPA, al igual que para la RP en la mama, no existe relación significativa en la serie. La discusión realizada sobre el tema en la literatura es similar puesto que ambas respuestas van de la mano y se han analizado en ensayos clínicos importantes ¹⁷³⁻¹⁷⁵ varias combinaciones

de fármacos que pudieran ser más efectivas que otras para obtener mayor respuesta en ganglios axilares.

En cuanto a la cirugía realizada tras el tratamiento sistémico primario y su relación con la RPA, el presente trabajo evidencia que el efecto terapéutico de la QTN en el CM elimina en más de la mitad de los casos la enfermedad tumoral en la axila. Por ello, estos hallazgos apoyan la idea de que la indicación de LA basándose únicamente en la información histológica inicial condiciona un elevado número de LA innecesarias, pudiendo evitarse hasta casi en un 94,7% de los casos cuando se trate de una axila metastásica oculta diagnosticada por la BSGC. Por lo tanto, tras la QTN, se objetiva mayor realización de CC sobre la mama y axila ($p=0,036$) en la serie presentada, dato que está en consonancia con el resto de publicaciones existentes ^{156-158, 161,162}.

Al relacionar la pRC en el tumor y en la axila, encontramos en ambas un comportamiento similar, de modo que a mayor RP en la mama, existirá mayor RPA (67,5% y $p=0,028$), no encontrando la misma significación en relación a la RR, aunque si hay una asociación en el mismo sentido. Todo esto se asemeja a lo publicado hasta la fecha como es el ejemplo de TP McVeigh et al ³¹⁹ y A.S. Caudle et al ³²⁰ que argumentan esto mismo en sus trabajos respectivos. Por este motivo, al igual que como se viene haciendo en el tumor primario, se deberían aplicar los avances de las técnicas diagnósticas en la axila que permitan realizar una cirugía conservadora; no solo del tumor, sino también de la axila en aquellos casos donde se objeque una respuesta favorable al tratamiento QTN.

5.4. EN RELACIÓN A LA CONCORDANCIA ENTRE RESPUESTAS

Establecer el grado de correlación entre la respuesta radiológica y patológica de los tumores de mama tras el tratamiento con QTN, ha sido el objetivo de múltiples estudios de la literatura a lo largo del tiempo, tanto de grandes ensayos clínicos ^{158, 161-164, 170-185} como de trabajos y publicaciones más recientes ^{240, 241, 244, 274}. El principal objetivo de dilucidar una buena correlación es determinar los casos en los que se puede lograr predecir una pRC en mama y axila a través de métodos de imagen como la RM, que hasta hoy es la técnica principal para valorar la respuesta a la QTN y así conseguir un mayor número de cirugías conservadoras menos agresivas y más estéticas que otros procedimientos como la MRM, tanto a nivel local como axilar.

El papel de la RM en la estadificación del CM y sus ventajas sobre otras modalidades diagnósticas para monitorizar la respuesta a la QTN han sido demostrados en muchos trabajos de la literatura como es el caso de Loo CE et al ²⁵⁹ que junto con Chen JH et al ²⁰⁹ estudió también la respuesta a la QTN en función del subtipo molecular. Así pues, la mayoría de autores ^{208, 209, 222, 226, 294} encuentran una mejor concordancia entre la histología y la RM en la evaluación del tamaño tumoral después de la QTN con coeficientes de correlación que van desde 0,75 a 0,89, superiores a los de los métodos de imagen convencionales.

En la serie que se presenta en este estudio el coeficiente de correlación encontrado entre RR y RP en mama y axila es de 0,209 y 0,221 respectivamente presentando este último una tendencia a la significación estadística, es decir, el grado de concordancia es mayor para la RPA o lo que se traduciría en que la RM tiene una mayor capacidad predictiva de respuesta en ganglios que en mama en la serie. Sin embargo en otros trabajos de la literatura ^{240, 259} el índice de correlación fue significativo en todos los subtipos tumorales, siendo mayor en los TN y HER-2, y con índices de correlación de 0,805 y 0,717 respectivamente y $p < 0,01$. Se debe matizar que en este trabajo citado, el coeficiente que utilizan para medir la correlación es el Tau-b Kendall que es menos exacto que el coeficiente de correlación de Pearson utilizado en el estudio actual. Estas diferencias obtenidas con lo publicado, podrían ser debidas al tamaño muestral de la serie, así como también el hecho de no hacer diferencia entre inmunofenotipos para establecer el grado de concordancia.

En nuestro medio, y según los resultados de la serie, el porcentaje de rRC es menor (12,7%) que el de pRC (22,2%). Esto se traduce en una infraestimación de la respuesta por parte de la RM o un incremento de falsos positivos en la valoración radiológica de la misma. En la literatura, Rosen et al ²⁸⁵ describe una tasa de FP detectados por RM de un 52%, los más prevalentes, detectados en lesiones solitarias con realces nodulares y tan solo en uno de los casos el patrón de distribución tumoral presentaba un realce difuso o no nodular. En otros estudios ²⁴⁰ la tasa de FP detectados

fue parecida (47%). Esto fundamenta lo argumentado en múltiples series que han discutido la pobre correlación en ocasiones entre la RM y los hallazgos en la anatomía patológica final documentando FP y FN en RM ^{272, 285, 340-344}. Estos estudios atribuyen este déficit de concordancia a los cambios producidos por la QTN en los tejidos de la mama. Tras la QTN, cambios reactivos como son la fibrosis, esclerosis, necrosis e inflamación afectan al tumor y al tejido circundante. Estos cambios se traducen en imágenes con realces espiculados, difusos y en ocasiones multifocales en la RM post-QTN, conllevando a una infra-estimación de la respuesta radiológica o sobrestimación de enfermedad residual tras QTN, ocasionando FP en las imágenes de RM, que se corresponderán con respuestas patológicas mayores o totales tras la cirugía.

Por otro lado, los FN o infraestimaciones de la enfermedad tras la QTN en RM, pueden ser debidas según trabajos publicados ^{285, 340-342} a tamaños muy reducidos de tumor que no captan el contraste debido a características especiales de sus realces, o bien a daños producidos en los vasos que nutren el tumor producidos por los fármacos antiangiogénicos empleados en la QTN. En estas situaciones se encuentran tras la cirugía tasas de pRC inferiores a las esperadas. Trabajos como el de Liu³⁴⁵ o Padhani et al²³⁷ afirman que el hecho de añadir a los criterios RECIST 1.1 de evaluación de la respuesta, los datos acerca las curvas cinéticas en RM, podría servir de ayuda para mejorar la concordancia entre respuestas. En la serie que se presenta, la información aportada por la curva cinética es significativa en el análisis multivariado con una OR de 140,49 (IC 95%: 4,7-4143,54) y una $p < 0,004$. Así pues, se confirma el valor predictivo de este parámetro en la literatura existente, no sólo para predecir las respuestas radiológica y patológica sino para mejorar la concordancia entre las mismas.

En la serie, existe una concordancia estadísticamente significativa entre la RP en mama y axila ($p=0,029$), aunque el coeficiente de correlación no sea muy elevado. Eso significa que ambas (mama y axila) presentan un comportamiento similar en cuanto a respuesta patológica se refiere, dato que está de acuerdo con lo publicado en la literatura ^{319, 320}.

Por tanto, en la actualidad, son muchos los estudios encaminados a conseguir una precisión mayor de la RM en la evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico primario, con el fin de establecer correlaciones lo más perfectas posibles entre rRC y pRC. De esta manera, se podría llegar a tratamientos basados únicamente en radioterapia tras la QTN en casos de rRC ²⁷⁴, con ayuda para diagnóstico de técnicas radiológicas como podría ser el Bless.

5.5 LIMITACIONES Y APORTACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta limitaciones y aportaciones en relación con varios aspectos y que son descritas a continuación:

- Se trata de un estudio descriptivo transversal retrospectivo con un número de pacientes relativamente pequeño para llegar a establecer una mejor correlación entre las respuestas radiológica y patológica.
- Otra limitación es la heterogeneidad en los regímenes de QTN. Para limitar este factor de confusión se comprobó que ninguna de las líneas de tratamiento fuera distinta o marcadamente superior en número de ciclos y duración del tratamiento en cada paciente. De todas formas, estudios que han combinado distintas líneas de QTN han obtenido resultados similares a los de esta serie ^{277, 278}.
- El hecho de obtener unos u otros resultados y por consiguiente la variabilidad de la concordancia entre respuestas, se debe en gran parte a las características técnicas de RM, es decir; al grado de isotropía adecuado (grosor en el voxel $\leq 1\text{mm}$, grosor de corte $< 3\text{mm}$, no obtener imágenes muy granuladas), saturación grasa homogénea para cada paciente, tiempo de adquisición o “timing” adecuado con una buena resolución temporal, y por último herramientas post-procesado buenas ²⁴⁵. Es conocido que los coils se consideran actualmente fundamentales para realizar adecuadamente los estudios de RM de la mama. Así pues, tanto pequeños cambios en cualquiera de estos parámetros como diferencias a nivel local en las técnicas empleadas, pueden afectar a la calidad de la imagen y a la efectividad de la técnica, influyendo en la aparición de FP o FN en la serie. A pesar de ello, en el estudio se han analizado además del tamaño tumoral en la RM que como se sabe es el parámetro que aisladamente presenta mayor capacidad predictiva de respuesta ²⁵⁹, otras características que también son importantes (y algunas significativas) y no incluyen otras series como la curva cinética, los realces tumorales y de fondo, realce máximo relativo, así como la morfología del tumor. Es conocido que los tumores tienden a retrasar o no mostrar bien su realce debido al efecto antiangiogénico de los quimioterápicos pudiendo ocasionar falsos negativos, y es con las curvas cinéticas y otros parámetros o marcadores subrogados en la RM dinámica los que ayudan a dilucidar este aspecto.
- Por otro lado, los subtipos moleculares de la serie se clasifican mediante métodos inmunohistoquímicos en vez de utilizar técnicas más precisas como la subtipificación basada en la expresión de mRNA (análisis de microarrays). A pesar de que anteriormente esta clasificación constituyera una limitación, el consenso internacional de expertos de St Gallen en 2011 ya consideró que el

análisis inmunohistoquímico constituye una alternativa adecuada al análisis de microarrays ^{60,61}.

- Con respecto a la valoración de los distintos tipos de respuesta si se ha diferenciado en función de los inmunofenotipos tumorales, que en la serie resulta a favor de los tumores HER-2+ tanto en la RR como en la RP de la mama y axila. Sin embargo, ha quedado pendiente el establecer del mismo modo la influencia del inmunofenotipo tumoral en la concordancia entre RR y RP como se ha realizado en otros estudios^{240, 275}.
- A pesar de la gran heterogeneidad existente en la literatura para agrupar a las pacientes en función de su respuesta radiológica (RECIST 1.1 y UICC) y patológica (Miller y Payne y RCB), y a su vez, cada uno de estos criterios con distintas formas de categorización de la respuesta, los resultados obtenidos en la serie se mantienen acordes a lo publicado y por tanto, permiten basar las conclusiones del trabajo en la evidencia científica existente y no en sesgos atribuibles al tamaño muestral o formas de clasificación de los tumores en función de su respuesta a la QTN.
- En un futuro será interesante continuar esta línea de trabajo potenciando el uso de la RM 3D y analizando cambios funcionales tumorales en la RM de difusión (ADC) y espectroscopia tras el tratamiento neoadyuvante y su implicación pronóstica, para incrementar la predicción de la respuesta a la QTN.

06

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La RM se perfila como un excelente método que aporta información acerca de la evolución y respuesta del cáncer de mama tratado con neoadyuvancia, obteniéndose porcentajes de respuesta radiológica ajustados a los estándares vigentes.
2. Fueron factores predictivos independientes de la respuesta radiológica:
 - la presencia de mutación BRCA.
 - el tipo de lesión ecográfica.
 - la afectación axilar.
 - el tamaño tumoral en RM post-QTN.
 - la curva cinética en la RM post-QTN.Además, presentaron una influencia significativamente menor: la morfología y bordes tumorales, el realce tumoral y de fondo en la RM post-QTN, la forma de respuesta radiológica en RM, la expresión cuantificada de RE, el tipo de cirugía realizada y la realización de reconstrucción inmediata.
3. El único factor predictivo independiente de respuesta patológica en la RM fue el realce tumoral post-QTN, que depende a su vez de la biología propia de cada tumor, haciendo que dicha concordancia sea variable en función del inmunofenotipo.
4. Aunque existe concordancia entre las respuestas radiológica y patológica, no en todos los casos se establece una buena correlación entre ambas, siendo esta mayor a nivel axilar.

07

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*. 2007 mar 1; 18(3):581-592.
2. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2011 oct; 378(9801):1461-84.
3. Mac Mahon B, Cole PH, Brown J (1973). Etiology of human breast cancer: a review. *J. Natl. Cancer Inst.*, 50: 21-42.
4. Tulinius H, Silvegdson H (1982). Trends incidente of female breast cancer in the Nordic countries. En Knut Magnus (ed). *Trends in cancer incidence*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation, 235-247.
5. Viladiu P, Beltran M, Verdeguer M, et al. (1985). Estudio epidemiológico de cáncer de mama femenino. *Oncología* 80, 3:73-85.
6. Miller A (1991). Incidence and demographics: Radiation risk. En Harris JR, Hellman S, Henderson IC, kinne DW (eds.) *Breast diseases*. Philadelphia, PA, Lippincott, 119-126.
7. Kaiser WA, Zeitler E (1989). MR imaging of the breast: Fast imaging sequences with and without Gd-DTPA: Preliminary observations. *Radiology*, 170:681-686.
8. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R et al. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 3:21-29.
9. Rockill B Weinberg CR, Newman B. Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the tissues of high prevalence and unmodifiability *Am J Epidemiol*. 1998 May 1; 147(9):826-33.

10. Singletary SE. Rating the Risk Factors for Breast Cancer. *Ann Surg.* 2003 Apr; 237(4):474-82.
11. Tabar L, Faberger CJG, Gad A, *et al.* (1985). Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet*, 1 (8433): 829-832.
12. Lilienfeld AM (1956). The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer*, 9: 927-935.
13. Kelsey JL, Gammon M (1991). The epidemiology of breast cancer. *CA*, 41:146-165.
14. Kelsey JL (1993). Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiologic Reviews*, 15:256-263.
15. Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T, Baiget M, Lasa A, Diaz-Rubio E, *et al.* Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *Breast cancer Res Treat.* 2010 Jan; 119(1):221-32.
16. Bland KI, Edward MC. LA MAMA. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas (2 tomos). Ed Panamericana, 3^a edición.
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002 Jul 20; 360(9328):187-95.
18. De Waard F, Baanders-van Halewjin EA (1974). A prospective study in general practice on breast cancer risk in postmenopausal women. *Int. J. Cancer*, 14: 153-160.
19. Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, *et al.* Serum carotenoids and breast cancer *Am J Epidemiol.* 2001 Jun 15; 153(12):1142-7.
20. Moore DB, Folsom AR, Mink PJ, Hong CP, Anderson KE, Kushi LH. Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer *Epidemiol Camb Mass.* 2000 May; 11(3):292-6.
21. Hamayima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, *et al.* Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002 Nov 18; 87 (11):1234-45.
22. Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D, *et al.* Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Sep 22; 102(18):1422-31.

23. U.S Department of Health and Human Services: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Ga: U.S Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
24. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ*.2011; 342: d 1016.
25. Ma H, Sullivan-Halley J, Smith AW, Neuhouser ML, Alfano CM, Meeske K, et al. Estrogenic botanical supplements, health-related quality of life, fatigue, and hormone-related symptoms in breast cancer survivors: a HEAL study report. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11:109.
26. Donovan AL (1990). Bilateral breast cancer. *Sug. Clin. North Am.*, 70:1141-1143.
27. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet*. 2008 Aug; 124(1):31-42.
28. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. (1990). Germ line p-53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science*, 250: 1233-1238.
29. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familiar risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 1769–78.
30. Lehman C. Role of MRI in screening women at high risk for breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 964–70.
31. Robson M, Offit K. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 154–62
32. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427–37.
33. Griebisch I, Brown J, Boggis C et al. Cost-effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs.x-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95:801-10.
34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.

35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14; 365(9472):1687-717.
36. Anderson JA (1974). Lobular carcinoma in situ: a long-term follow-up in 52 cases. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 82:519-525.
37. Hidreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM (1989). The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl. J. Med.*, 321: 12871-12884.
38. Land CE, Boise JD, Shore RE, *et al.* (1980). Breast cancer risk from low-dose exposures to ionizing radiation: Results of parallel analysis of three exposed populations of women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 65: 353-376.
39. Miller AB, Hove GR, Sherman GJ, *et al* (1989). Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients treated for tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 321: 1285-1289.
40. Land CE (1980). Estimating cancer risk from low doses of ionizing radiation. *Science*, 209: 1197-1203.
41. Lev-Toaff AS, Feig SA, *et al.* (1994). Stability of malignant breast calcifications. *Radiology*, 192: 153-156.
42. Constantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, *et al.* Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Sep 15; 91(18):1541-8.
43. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer Implications for risk prediction *Cancer*. 1994 Feb 1; 73(3):643-51.
44. Morrow M. *Managing breast cancer Risk*. BC decker Inc 2003.
45. Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. Stamford: Appleton & Lange; 1999. ISBN: 8385-7704-0.
46. Tresserra F. Martinez MA. Factores pronósticos en el cáncer de mama. Parte I Factores morfológicos. *Rev Senol Patol Mama* 2008; 21:170-4.
47. Young- Seon Kim, MD, Jung Min Chang, MD, PhD. Residual Mammographic Microcalcifications and Enhancing Lesions on MRI After Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Correlation with Histopathologic Residual Tumor Size.; Seoul National University College of Medicine. *Society of Surgical Oncology* 2015.

48. Tan PH, Ellis IO. Myoepithelial and epithelial-myoepithelial, mesenchymal and fibroepithelial breast lesions: updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012. *J Clin Pathol.* 2013; 66:465-70.
49. Lum YW, Jacobs L. Primary breast sarcoma. *Surg Clin North Am.* 2008; 88(3):559-70.
50. Lerwill MF. Biphasic lesions of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21 (1):48-56.
51. Yang X, Kandil D, Cosar EF, et al. Fibroepithelial tumors of the breast: pathologic and immunohistochemical features and molecular mechanisms. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138(1):25-36.
52. Vignot S, Ledoussal V, Nodiot P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a report of 19 cases and a review of the literature. *Clin Lymphoma.* 2005; 6(1):37-42.
53. Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(8):900-8.
54. Lee SK, Kim WW, Kim SH, et al. Characteristics of metastasis in the breast from extramammary malignancies. *J Surg Oncol* 101(2):137-40.
55. Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol* 2007; 60(12):1333-41.
56. AJCC American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8 th ed, Mahul B. Amin, Schilsky RL., Gaspar LE, Washington MK, et al; New York, 2017.
57. AJCC American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual, 7 th ed Green, FL, Page DL , Fleming ID et al (Eds), Springer-Verlag , New York,2002.
58. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7 th ed. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz and Ch. Wiley-Blackwell. 2010.
59. Brown DC, Gatter KC. Ki 67 protein: the immaculate deception? *Histopathology.* 2002 ene; 40(21):1601-8.
60. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998 nov 4; 90(21):1601-8.
61. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting Highlights:International Consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995 oct 4; 87(19):1441-5.

62. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF et al. Relationship of patient age to pathological features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
63. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1701-80.
64. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary nodes *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:112-20.
65. Koscielny S, Tubiana M, Le MG et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-15.
66. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 52(1-3):227-37.
67. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010; 28:2868-71.
68. De Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM, Borm GF, van Diest PJ, Adang EMM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Eng J Med.* 2009 Aug 13; 361(7):653-63.
69. Montagna E, Viale G, Rotmensz N, Maisonneuve P, Galimberti V, Luini A, et al. Minimal axillary lymph node involvement in breast cancer has different prognostic implications according to the staging procedure. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Nov; 118(2):385-94.
70. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:3006.
71. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1014-24.
72. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg.* 2002; 184:383-93.
73. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, Silverman P, Shenk R, Kinsella T, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J.* 2006; 12:28-36.

74. Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, del Bianco P, Marconato R, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer*. 2008; 112:1923-31.
75. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer bigger is not better. *N Engl J Med*. 2012; 367:79-82.
76. Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD, et al. The importance of the histologic grade on invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer*. 1998 Oct 15; 83(8):1529-39.
77. Tavassoli FA. Tumors of the breast and female genital organs WHO classification of the tumors Lyon; 2003.
78. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-10.
79. Wong H, Lau S, Yau T, Cheung P, Epstein RJ. Presence of an in situ component is associated with reduced biological aggressiveness of sizematched invasive breast cancer. *Br J Cancer*. 2010 Apr 27; 102(9):1391-6.
80. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:729-35.
81. Colzani E, Lijegren A, Johansson AL et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (30):4014-21.
82. Arisio R, Sapino A, Cassoni P et al. What modifies the relation between tumour size and lymph node metastases in T1 breast carcinomas ?, *J Clin Pathol*. 2000; 53(11):846-50.
83. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population based study. *Br J Cancer*. 2014; 110(3):565-72.
84. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (10):1684-91.
85. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin. Oncol*. 1992; 10 (7): 1049-56.

86. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1; 25(1):118-45.
87. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A 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. *Annals of Oncology* 2015;001-14.doi:10.1093/annoc/mdv221.2015.
88. Sara Bustreo, Simona Osella-Abate, Paola Cassoni, Michela Donadio, Mario Airoidi, Fulvia Pedani, Mauro Papotti, Anna Sapino, Isabella Castellano. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment* (2016) 157: 363-371.
89. Viale G, Giobbie-Hurder A, Reagan M et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Ki-67 Labeling Index in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: Results From Breast International Group Trial 1-98 Comparing Adjuvant Tamoxifen with Letrozol. *J Clin Oncol* 2008; 26:5569-75.
90. Axelrod DE, Shah K, Yang Q, Haffty BG. Prognosis for Survival of Young Women with Breast Cancer by Quantitative p53 Immunohistochemistry. *Cancer Clin Oncol*. 2012; 1(1).
91. Bertolini F, Mancuso P, Curigliano G et al. The (last?) Word about biomarkers for angiogenesis. *Breast* 2009; 18 (Suppl 1): S6 (Abstr S15).
92. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27; 357(26):2666-76.
93. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10; 28(20):3239-47.
94. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J. Clin Oncol*. 2011 Apr 1; 29(10):1252-60.
95. Leissner P, Verjat T, Bachelot T, Paye M, Krause A, Puisieux A, et al. Prognostic significance of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator

- inhibitor-1 mRNA expression in lymph node- and hormone receptor-positive breast cancer. *BMC Cancer*. 2006; 6:216.
96. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 1; 23(7):1420-30.
97. Pierga J-Y, Hajage D, Bachelot T, Delaloge S, Brain E, Campone M, et al. High independent prognostic and predictive value of circulating tumor cells compared with serum tumor markers in a large prospective trial in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2012 Mar; 23(3):618-24.
98. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF et al. Relationship of patient age to pathological features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:888-94.
99. Dickinson PD, Abdel-Fatah TMA, Green AR, Moseley P, Reis-Filho JS, Ellis IO, et al. Bcl2 expression and prediction of outcomes to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in ER-positive breast cancer and to nonanthracycline adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15):589.
100. Perou C, Sorlie T, Eisen M et al. Molecular portraits of human tumors. *Nature* 2000; 406:747-52.
101. Weigelt B, Hu Z, He X, Livasy C, Carey LA, Ewend MG, et al: Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res.*, 2005; 65:9155-8.
102. Van De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al.: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347:1999-2009.
103. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, Alba E, García-Saenz JA, Corominas JM, et al.: Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann. Oncol.*, 2012; 23:625-31.
104. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, A As T, Geisler S, Johnsen H, et al.: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98:10869-74.
105. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al.: Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100:10393-8.

106. Prat A, Perou CM: Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* , 2010.
107. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al.: Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol.*, 2007; 8:R76.
108. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al.: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* , 2009; 27:1160-7.
109. Prat A, Perou CM: Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.*, 2011; 5:5-23.
110. Fan C, OH DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al.: Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355:560-9.
111. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al.: Ki 67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009; 101:736-50.
112. Nielsen TO, HSU FD, JENSEN K, CHEANG M, KARACA G, HU Z, et al: Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10:5367-74.
113. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al: Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.*, 2005; 11: 5678-85.
114. Parker JS PA, Cheang MCU, Lenburg ME, Paik S, Perou CM: Breast cancer molecular subtypes predict response to anthracycline/ taxane-based chemotherapy. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2009*; Abstract 2019.
115. Prat A, Carey LA, Adamo B, et al: Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natil Cancer Inst* 2014; 106(8). Pii dju 152.
116. Weigelt B, Mackay A, A'Hern R, Natrajan R, Tan DS, Dowsett M, et al.: Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.*, 2010;11:339-49.
117. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al.: Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol.*, 2007; 8: R76.

118. Hennesy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Gilcrease MZ, Krishnamurthy S, Lee JS, et al.: Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res.*, 2009; 69:4116-24.
119. Van De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347:1999-2009.
120. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415 (6871):530-6.
121. Tian S, Roepman P, van't Veer LJ et al. Biological functions of the genes in the MammaPrint breast cancer profile reflect the hallmarks of cancer, *Biomark Insights* 2010;5:129-38.
122. Delahaye L JM, WehkaMMP D, Floore AN et al. Performance Characteristics of the MammaPrint Breast Cancer Diagnostic Gene Signatura. *Personalized Medicine* 2013; 10:801-11.
123. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase *Eur J Cancer* 2011; 47(18):2742-9.
124. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retél VP et al. A prospective of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133(4):929-36.
125. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323:334-6.
126. Straver ME, Glas AM, Hannemann J et al. The 70-gene-signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2010; 119(3):551-8.
127. Gluck S, de Snoo F, Peters J et al. Molecular Subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neo-adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013; 139: 759-67.
128. Witworth P, Stork-Sloots L, de Snoo F et al. Chemosensitivity Predicted by Blueprint 80-gene Functional Subtype and MammaPrint in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry SyMMphony Trial (NBRST). *Ann Surg Oncol* 2014; 21(10):3261-7.
129. Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a

- prospective community; based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol* 2007; (12):1079-89.
130. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl. J Med.* 2004; 351 (27):2817-26.
131. Habel LA, Shak S, Jacobs MK et al. A population based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006; 8(3):R25.
132. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(23):3726-34.
133. Toi M, Iwata H, Yamanaka T et al. Japan Breast Cancer Research Group-Translational Research Group. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer.* 2010; 116(13):3112-8.
134. Goldstein LJ, Gray R, Badve S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25):4063-71.
135. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, o estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1):55-65.
136. Mamounas EP, Tang G, Paik S et al. Prognostic impact of the 21-gene recurrence score (RS) on disease-free and overall survival of node-positive, ER-positive breast cancer patients (pts) treated with adjuvant chemotherapy: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 27; abstr 1).
137. Penault-Llorca FM, Filleron T, Asselain B et al. Prediction of recurrence with the Oncotype DX recurrence score in node-positive, HR-positive, breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: Results from PACSO1 trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl;abstr 11052).
138. Clinicaltrials.gov website. Description of the TAILORx trial, 2015. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00310180.
139. Clinicaltrialsregister.eu website. Description of th RxPONDER trial, 2015. Clinicaltrialsregister.eu.identifier, EudraCT Number: 2012-000174-37.

140. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al: Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31:2783-90.
141. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al: Predicting distant recurrence in receptor positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Annals of Oncology* 2014; 25:339-45.
142. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al: The PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts Risk for Late Distant Recurrence after Endocrine Therapy in Postmenopausal Women with Endocrine Responsive Early Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(5):1298-305.
143. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33(8):916-22.
144. Prat A, Bianchini G, Thomas M, et al: Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 511-21.
145. Filipits M, Rudas m, Jakesz R 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; 17: 6012-20.
146. J Isern Verdun, L. Bernet Vegué, J. Gayo Ramos, X. González i Farré, A. Prat Aparicio.
147. Martin M, Brase JC, Calvo L et al. Clinical validation of the Endopredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Research* 2014, 16(2):R38.
148. Martin M, Brase JC, Perou CM et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) scores with Endopredict for predicting risk of distant metastasis in ER+/HER2-, early node-positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy A GEICAM/9906 sub-study. *Cancer Res* 2013; 73, (24 Suppl): Abstract nr P2-11-06.
149. Müller BM, Keil E, Lehmann A et al. The Endopredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice-Performance and Impact on Clinical Decisions. *PLoS One* 2013; 8 (6): e68252.

150. Müller BM, Brase JC, Haufe F et al. Comparison of the RNA-based Endopredict multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. *J Clin Pathol* 2012; 66:2.
151. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg.* 1907 Jul; 46(1):1-19.
152. Fisher B, Saffer E, Rudock C, Coyle J, Gunduz N. Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Res.* 1989 Apr 15; 49(8):2002-4.
153. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002; 95:681-95.
154. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 2003; 98:1150-60.
155. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, Frye DK, Wasaff B, Hortobagyi GN. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. MD Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin N Am.* 1995; 4:715-34.
156. 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; 15:2483-93.
157. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2672-85.
158. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; 30:96-102.
159. Galow 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.
160. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1; 25(28):4414-22.

161. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001 Nov 15;19(22):4224-37.
162. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, García-Conde J, et al. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on loco- regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 1:34a.
163. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A metaanalysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:188-94.
164. Mieog JSD, Van der Hage JA, Van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 2007; 94: 1189-200.
165. Fisher B, Mamounas EP. Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13:537-40.
166. Von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J. Clin Oncol.* 2001; 19: 3506-15.
167. Vallejo CT, Lacava JA, Pérez JE, Romero AO, Machiavelli MR, Fasce HM, et al. Prognostic factors in locally advanced breast carcinoma (LABC): randomized phase-II trial of 5-fluoracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) vs. cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluoracil (CMF). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 2: 73.
168. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer ChE, 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; 26: 778-85.
169. Bear HD, Anderson SJ, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4165-74.
170. Evans TRJ, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. *J. Clin Oncol.* 2005; 23: 2988-95.

171. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3412-7.
172. Pouillart P, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, et al. Final results of a phase II randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/taxol (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999; 8:73.
173. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2676-85.
174. Untch M, Konecny G, Ditsch N, Sorokina Y, Moebus V, Muck B, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 1:34a.
175. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales M, et al. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pRC) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC-final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 1:35a.
176. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Dressler L, Muss H, et al. CALGB 9840: phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3h infusion every third week in treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER-2 positive MBC and randomized for T in HER-2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004; 23:512a.
177. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1456-66.
178. Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: Phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 542-51.
179. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor HER-2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-85.

180. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial (abstract). *Cancer Res.* 2009; 69 2 Suppl: Abstract 31.
181. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Luch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375:377-84.
182. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER-2-positive breast cancer. Results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28:2024-31.
183. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 135-44.
184. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, Aura C, De Azambuja E, et al. First results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06/EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER-2 positive primary breast cancer. *Cancer Res.* 2010; 70 Suppl 24:S3-3.
185. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER-2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multi-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:25-32.
186. Baselga J, *et al.* : CLEOPATRA: Ensayo en fase III sobre trastuzumab más docetaxel con o sin pertuzumab. *N Engl J Med* 2012; 366:109–119.
187. Swain SM. et al. Estudio Cleopatra. Análisis confirmatorio de supervivencia global y supervivencia libre de progresión con Pertuzumab en cáncer de mama metastásico *Lancet Oncol.* 2013; 14 (6): 461-71.
188. William M. Sikov, Donald A. Berry, Charles M. Perou, Beljit Singh, Constance C. Cirrincione, 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). *Journal of Clinical Oncology.* Vol 33. N (1). January 2015.

189. Gunter von Minckwitz, Andreas Schneeweiss, Sibylle Loibl, Christoph Salat, Carsten Denkert, Mahdi Rezai, Jens U Blohmer, Christian Jackisch. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER 2 positive early breast cancer (GEPARSIXTO; GBG 66): a randomised phase 2 trial.
190. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER-2-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 26; 366(4):299-309.
191. Cameron D, Brown J, Dent R., et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 7 Aug.2013.
192. Slamon D, University of California. LA. BETH study: highly effective treatment option for patients with HER2 breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 9th-11th Dec 2013.
193. Miller K, O'Neill AM, Dang Ch T, Northfelt DW, Gradishar J, et al. Bevacizumab (Bv) in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer: Final results from Eastern Cooperative Oncology Group E5103. ASCO Meeting 2014.
194. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, Eidtmann H, et al. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based (nab) paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer. GBG 69-GEPARSEPTO. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9-13, 2014.
195. NeoTRIPaPDL1 (Neoadjuvant therapy in triple negative breast cancer with antiPDL1). Endract number 2014-005017-23. Protocol number FM-14-13-02.
196. Yadav BS, Sharma SC, Shinh R, et al. Patterns of relapse in locally advanced cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. *J. Cancer Res Ther* 2007; 3 (2):75-80.
197. Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, et al. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010; 96 (1):17-23.
198. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer.*2007; 109:1255-63.
199. Solá M, Fraile M. Ganglio centinela y neoadyuvancia en cáncer de mama: en busca del mejor escenario. *Rev Esp Med Nucl.* 2010; 29:316-8.

200. Rebollo-Aguirrea AC, Gallego-Peinado M, Menjón-Beltrán S, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santos CE, et al. Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl.* 2011; 31:117-23.
201. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310(14):1455-61.
202. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7):609-18.
203. Plecha D, Bai S, Patterson H, et al. Improving the accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2015; Mar 27.
204. Nathanson SD, Burke M, Slater R, Kapke A. Preoperative identification of the sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(11):3102-3110.
205. Britton PD, Provenzano E, Barter S, et al. Ultrasound guided percutaneous axillary lymph node core biopsy: how often is the sentinel lymph node being biopsied? *Breast* 2009; 18(1):13-16.
206. Mittendorf EA, Caudle AS, Yang W et al. Implementation of the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial Data in Clinical Practice: Is There a Way Forward for Sentinel Lymph Node Dissection in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2014.
207. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: Clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based Intrinsic subtype-ACOSOG Z1030. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17):2342-9.
208. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103(4):689-95.
209. Chen JH, Feig BA, Hsiang JB, et al. Impact of MRI-evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. *Ann Surg* 2009; 249(3):448-54.
210. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010; 256(2):348-64.

211. Donker M, Drukker CA, Valdés-Olmos RA, et al. Guiding breast-conserving surgery in patients after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: a comparison of radioactive seed localization with the ROLL technique. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8):2569-75.
212. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg*. 1998; 176: 502-9.
213. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol*. 2002; 20:17-23.
214. Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer*. 1976 jul 1; 38(1):388-94.
215. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 ene 1; 47(1):207-14.
216. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 feb 2; 92(3):205-216.
217. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 ene; 45(2):228-47.
218. Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ. Design of Phase II Cancer Trials Using a Continuous Endpoint of Change in Tumor Size: Application to a Study of Sorafenib and Erlotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007 oct 3; 99(19): 1455-1461.
219. Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II Studies of Modern Drugs Directed Against New Targets: If You are Fazed Too, Then Resist RECIST. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 nov 15; 22(22):4442-4445.
220. Michaelis LC, Ratain MJ. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer*. 2006 may; 6(5): 409-14.
221. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, et al. Interobserver and Intraobserver Variability in Measurement of Non-Small-Cell Carcinoma Lung Lesions: Implications for Assessment of Tumor Response. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 jul 1; 21(13): 2574-82.
222. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to

- neoadjuvant chemotherapy-results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology*. 2012 Jun; 263(3):663-72.
223. Marinovich ML, Sardanelli F, Ciatto S, Mamounas E, Brennan M, Macaskill P, et al. Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. *Breast*. 2012 Oct; 21 (5): 669-77.
224. Tejerina A, Rabadán JF, Perea C (1995). *Situación actual del diagnóstico. Mastología Dinámica*. Ed. Díaz de Santos, Madrid.
225. Skaane P, Bandos AI, Guillien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013; 267(1):47-56.
226. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L et al. Prospective Comparison of Mammography, Sonography, and MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *Am. J. Roentgenol*. 2005 mar 1; 184(3):868-77.
227. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. *ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. 5th ed. American College of Radiology: Reston VA; 2013.
228. Plana MN, Carreira C, Muriel A, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: Systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22 (1):26-38.
229. Uematsu T, Yuen S, Kasami M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: correlation between the baseline MR imaging findings and responses to therapy. *Eur Radiol* (2010) 20: 2315-2322.
230. F. Baum, U. Fischer, R. Vosshenrich, and E. Grabbe. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur. Radiol*. 12(5): 1087-1092, 2002.
231. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Kuranami M, Gautam S, et al. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging-comparison with contrast enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2010 Feb; 254(2):357-66.
232. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008; 18(7):1307-18.
233. Camps J, Sentís M, Ricart V et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama. Impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes. *Rev. Senología Patol Mam* 2007; 20(2):53-66.

234. Petrillo A, Porto A, Fusco R, Filice S et al. Surgical impact of preoperative breast MRI in women below 40 years of age. *Clinical Trial Breast Cancer Res Treat* (2013) 140:527-533.
235. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, et al.: Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 26 (3): 386-91, 2008.
236. Morrow M: Magnetic resonance imaging in the breast cancer patient: curb your enthusiasm. *J Clin Oncol* 26 (3): 352-3, 2008.
237. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric Imaging of tumor response to therapy. *Radiology*. 2010; 256(2):348-364.
238. Hayashi Y, Takei H, Nozu S, Tochigi Y, Ichikawa A, Kobayashi N, et al. Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts pathologic tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. *Oncol Left*. 2013 Jan; 5(1):83-9.
239. Gomez-Raposo C, Andreu M, Suarez-García I, Esteban MI, Carballo M, Sereno-Moyano MF, et al. Relevance of breast cancer subtypes for magnetic resonance imaging response monitoring during neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2012 Jun; 14(6):486-8.
240. Cruz Ciria S, Jiménez Aragón F, García Mur C, Esteban Cuesta H, Gros Bañeres B. Resonancia Magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta y supervivencia libre de enfermedad en función del subtipo molecular. *Radiologia*. 2012.
241. Bo Bae Choi, Shung Hun Kim. Effective factors to raise diagnostic performance of breast MRI for diagnosing pathologic complete response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Radiol. OnlineFirst*. 2014 Jun; 0(0):1-8.
242. Michoux N, Van der Broeck S, Lacoste L, Fellah L, Galant C, Berliere M, Leconte I. Texture analysis on MR images helps predicting non-response to NAC in breast cancer. *BMC Cancer* (2015) 15:574.
243. Alexander M, Th Schmitz, Claudette E. Loo, Jelle Wesseling, Ruud M. Pijnappel, Kenneth G, A. Gilhuijs. Association between rim enhancement of breast cancer on dynamic contrast-enhanced MRI and patient outcome: impact of subtype. *Breast Cancer Res Treat*. DOI 10.1007/s10549-014-3170-9.
244. Young-Seon Kim, Jung Min Chang, MD, PhD, Hyeong-Gon Moon, MD, Joongyub Lee, MD, Ph D, Sung Ui Shin, MD, and Woo Kyung Moon, MD, PhD.

- Residual Mammographic Microcalcifications and Enhancing Lesions on MRI After Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Correlation with Histopathologic Residual Tumor Size. *Ann Surg Oncol*. DOI 10.1245/s10434-015-4993-2.
245. Sentís M. Abstract European Congress of Radiology 2005.
246. Clare Robertson, Senthil Kumar Arcot Ragupathy, Charles Boachie, Cynthia Fraser, Steve D Heys, Graeme Mc Lennan, Graham Mowatt, Ruth E Thomas, and Fiona J Gilbert. And the Mammographic Surveillance Health Technology Assesment Group. "Surveillance Mammography for detecting Ipsilateral breast tumor recurrence and Metachronous contralateral breast cancer: A systematic review". *European Radiology* 21 (August 11, 2011): 2484-2491.
247. Drukteinis, JS, Gombos EC, Raza S, et al. MR imaging assessment of the breast after breast conservation therapy: distinguishing benign from malignant lesions. *Radiographics* 2012; 32(1):219-34.
248. Sataloff DM, Mason FA, Pretipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z, Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J. Am Coll. Surg.* 1995 mar; 180(3): 297-306.
249. Honkoop AH, Van Diest PJ, de Jong JS, Linn SC, Giaccone G, Hoekman K, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1998 feb; 77(4): 621-6.
250. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N et al. Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Res*. 2012; 72(24): 14-20.
251. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007 Jul 1; 25(19): 2650-5.
252. 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.
253. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003 Oct; 12(5):320-7.
254. Treserra F, Martínez MÁ, González-Cao M, Rodríguez I, Viteri S, Baulies S, et al. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: Correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. *Rev Senol Patol Mamar*. 2013; 26(3): 77-84.

255. Allegra JR, Lippman ME, Simon R. Association between steroid hormone receptor status and disease free interval in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1979; 63:1271-1277.
256. Esteban J, Ahn C, Battifora H, Felder B. Predictive value of estrogen receptors evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in breast cancer. *Pathology Patterns* 1994; 102, No 4.
257. Evans MF, Aliesky HA, Cooper K: "Optimization of biotinyl-tyramide-based in situ hybridization for sensitive background-free applications on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue specimens". *BMC Clin Pathol* 2003; 3:2.
258. FISH vs CISH: Marc van de Vijver, M Bilous, W Hanna, M Hofmann, P Kristel, F P-Llorca and J Rüschoff: "Chromogenic in situ hybridization for the assessment of HER2 status in breast cancer: an international validation ring study". *Breast Cancer Research* 2007 (*en prensa*).
259. Loo CE, Straver ME, Roedenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2011; 29:660-6.
260. Fuster D., J. Duch, et al. (2008). "Preoperative staging of large primary breast cancer with (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. " *J Clin Oncol* 26(29): 4746-51.
261. Emmering J, Krak NC, Van der Hoeven JJM, Spreeuwenberg MD, Twisk JWR, Meijer S, et al. Preoperative (18F) FDG-PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology. *Annals of Oncology*. 2008; 19 (9): 1573-1577.
262. Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A, et al. The role of 18 F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol* 2009 feb; 19(6):1347-57.
263. Quddus, R. M., J. C. Sung, et al. (2005). "HER-2/neu expression in locally advanced breast carcinomas: pre-and post-neoadjuvant chemotherapy. " *Breast Cancer* 12(4): 294-8.
264. Tewari, M., A. Krishnamurthy, et al. (2008). "Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer". *Surg Oncol* 17(4):301-11.

265. Di Leo, A., M. Tanner, et al. (2007). "p-53 gene mutations as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated with doxorubicin or docetaxel in the context of a phase III clinical trial." *Ann Oncol* 18(6): 997-1003.
266. Duffy SW, Chen TH, Smith RA, et al. Real and artificial controversies in breast cancer screening. *Breast Cancer Manage* 2013; 2(6):519-28.
267. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011; 183(17):1991-2001.
268. Chapgar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 2006; 243:257-64.
269. Narisada H, Aoki T, Sasaguri T, Hashimoto H, Konishi T et al (2006). Correlation between numeric gadolinium-enhanced dynamic MRI ratios and prognostic factors and histologic type of breast carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 187:297-306.
270. Matsubayashi R, Matsuo Y, Edakuni G, Satoh T, Tokunaga O et al (2000). Breast masses with peripheral rim enhancement on dynamic contrast-enhanced MR images: correlation of MR findings with histologic features and expression of growth factors. *Radiology* 217:841-848.
271. Jiang L, Zhou Y, Wang Z, Lu X, Chen M et al (2013). Is there different correlation with prognostic factors between "non-mass" and "mass" type invasive ductal breast cancers? *Eur J Radiol* 82:1404-1409.
272. Kim HJ, Im YH, Han BK, et al. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: relation to response patterns on MRI. *Acta Oncol* 2007; 46: 996-1003.
273. Linerman L, Morris EA, Lee MJ, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 171- 178.
274. Jennifer F. De Los Santos, MD; Alan Cantor, PhD; Keith D.Amos, MD, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Pathologic Response in Patients Treated With Neoadjuvant Systemic Treatment for Operable Breast Cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium Trial 017*. February 21, 2013.
275. Garrigos L., Tusquets Trias I, Servitja S, Diez A. Correlació entre resposta radiològica i resposta patològica en pacients amb càncer de mama tractades amb quimioteràpia neoadjuvant. Juny 2013. Universitat Autònoma de Barcelona.

276. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, et al: Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 15: 593-602, 2009.
277. Goldstein NS, Decker D, Severson D, Schell S, Vicini F, Margolis J, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2007; 110: 1687-96.
278. Andre F, Mazouni C, Liedtke C, Kau SW, Frye D, Green M, et al. HER-2 expression and efficacy of preoperative paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 108:183-90.
279. ManMan Li MSc, Bin Xu MSc, Yingbo Shao MSc, Hui Liu MD, BingJie Du MSc, JunHui Yuan MSc. Magnetic resonance imaging patterns of tumor regression in breast cancer patients after neo-adjuvant chemotherapy, and an analysis of the influencing factors. *The breast journal* 2017; 1-7.
280. Takeda K, Kanao S, Okada T, et al. MRI evaluation of residual tumor size after neoadjuvant endocrine therapy vs. neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*. 2012; 81:2148-2153.
281. Esserman L, Kaplan E, Partridge S et al (2001). MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage 3 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 8:549-559.
282. Murata Y, Ogawa Y, Yoshida S et al (2004). Utility of initial MRI for predicting extent of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: analysis of 70 breast cancer patients. *Oncol Rep* 12:1257-1262.
283. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012; 30:1796-804.
284. Baulies Caballero S, Cusidó Gimferrer M, Kanjou Augé N, Treserra Casas F, et al. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2013; 7 -01.
285. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1275-1282.

286. Robson M, Rajan P, Rosen PP, Gilewski T, Hirschaut Y, Pressman P, et al. BRCA-associate breast cancer: absence of a characteristic immunophenotype. *Cancer Res* 1998; 58: 1839-42.
287. Lynch BJ, Holden JA, Buys SS, Neuhasusen SL, Gaffney DK. Pathobiologic characteristics of hereditary breast cancer. *Hum Pathol* 1998; 29:1140-4.
288. Cortesi I, Turchetti D, Bertoni C, Bellei R, Mangone L, Vinceti M, et al. Comparison between genotype and phenotype identifies a high-risk population carrying BRCA-1 mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27:130-5.
289. Lee WY, Jin YT, Chang TW, Lin PW, Su IJ. Immunolocalization of BRCA-1 protein in normal breast tissue and sporadic invasive ductal carcinomas: a correlation with other biological parameters. *Histopathology* 1999; 21:236-49.
290. Peitinger, F., H. M. Kuerer, et al. (2006). "Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy." *Ann Surg Oncol* 13 (11): 1443-9.
291. Lee, M. C. and L. A. Newman (2007). "Management of patients with locally advanced breast cancer." *Surg Clin North Am* 87 (2): 379-98, ix.
292. Tsunoda-Shimizu, H., N. Hayashi, et al. (2006). "Determining the morphological features of breast cancer and predicting the effects of neoadjuvant chemotherapy via diagnostic breast imaging." *Breast Cancer* 15 (2): 133-40.
293. Garimella, V., O. Qutob, et al. (2007). "Recurrence rates after DCE-MRI image guided planning for breast conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer patients." *European Journal of Surgical Oncology* 33(2007): 157-161.
294. Londero V, Bazzochi M, Frate CD et al (2004). Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 14: 1371-1379.
295. Richard R, Thornassin I, Chapellier M, Scernama A, de Cremoux P, Varna M, et al. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur. Radiol* 2013; 23:2420-31.
296. D. Martinez de la Haza, A. Guma Martinez, E.M. Merino Serra, A. Valdivieso Ortiz, A. Petit Montserrat, E. Andía Navarro; Hospitalet de Llobregat /ES. Espectro Semiológico del carcinoma lobulillar de mama en RM con énfasis en los hallazgos post-neoadyuvancia: correlación radio-patológica. *Seram* 2014.

297. Mann RM et al. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 1-14.
298. Lehman D, Marques H, Bernreuter W, Pisano E, Rosen M., Hylton N. Assessing residual disease in breast cancer patients post neoadjuvant chemotherapy prior to surgery: Findings of the American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) Trial 6657 (abstract). Paper presented at: 2009 Radiological Society of North America Meeting Radiology; November 29 to December 4, 2009; Chicago, III.
299. Moon HG, Han W, Lee JW, et al. Age and HER-2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neo-adjuvant systemic treatment. *Ann Oncol.* 2009; 20:636-641.
300. Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology.* 2008; 246:116-124.
301. L. Bernet, A. Piñero, S. Vidal-Sicart, V. Peg, J. Giménez, M. Algara. Consenso sobre la biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar.*, 27 (2014), pp.43-53.
302. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:3469-3476.
303. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1304-10.
304. Chavez- Mac-Gregor M, González-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. *Clin Trans Oncol.* 2010; 12:461-7.
305. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, Gonzalez-Angulo AM, Andre F, Hess KR, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8331-9.
306. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, Pierce LJ, Griffith KA, Murray S, Hunt KA, Paramgul C, Baker LH. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Aug; 92(3):231-8.

307. Moon HG, Han W, Lee JW, Ko E, Kim EK, Yu JH, Kang SY, Moon WK, Cho N, Park IA, Oh DY, Han SW, Im SA, Noh DY. Age and HER-2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neo-adjuvant systemic treatment. *Ann Oncol.* 2009 Apr; 20(4):636-41.
308. De Los Santos J, Bernreuter W, Keene K, Krontiras H, Carpenter J, Bland K, Cantor A, Forero A. Accuracy of breast magnetic resonance imaging in predicting pathologic response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* 2011 Oct; 11(5):312-9.
309. Warren RM, Bobrow LG, Earl HM, Britton PD, Gopalan D, Purushotham AD, Wishart GC, Benson JR, Hollingworth W. Can breast MRI help in the management of women with breast Cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? *Br J Cancer.* 2004 Apr 5; 90(7):1349-60.
310. Hayashi Y, Takei H, Nozu S, Tochigi Y, Ichikawa A, Kobayashi N, Kurosumi M, Inoue K, Yoshida T, Nagai SE, Oba H, Tabei T, Horiguchi J, Takeyoshi I. Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts pathological tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. *Oncol Lett.* 2013 Jan; 5(1):83-89.
311. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, et al: Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer* 94: 358-362, 2006.
312. Wang J, Buchholz TA, Middleton LP, Allred DC, Tucker SL, Kuerer HM, et al. Assesment of histologic features and expression on biomarkers in predicting pathologic response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer.*2002; 94: 3107-14.
313. Colleoni M, Gelber S, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4141-9.
314. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol g, Nole F, Peruzzotti G, Rocca A, et al. Response to primary chemotherapy in breast patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol.* 2000; 11:1057-9.
315. Nie K, Chen J-H, Yu HJ, Chu Y, Mehta RS, Nalcioglu O, Su M-Y. Quantitative analysis of MRI tumor characteristics for neoadjuvant chemotherapy response prediction in breast cancer to the first-line doxorubicin-cyclophosphamide régimen and the AC followed by Taxane Regimen. In *Proceedings of the 15th*

- International Society for Magnetic Resonance in Medicine, abstract 558. Berlin. Publisher International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM); 2007.
316. Schneeweiss A, Huober J, Sinn H, von Fournier D, Rudlowski C, Beldermann F, et al. Gemcitabine, epirubicin and docetaxel as primary systemic therapy in patients with early breast cancer: Results of a multicenter phase I/II study. *Eur J Cancer*. 2004; 40:2432-8.
317. L.S. Dominici, V.M. Negron Gonzalez, A.U. Buzdar, A. Lucci, E.A. Mittendorf, H.T. Le-Petross. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer*, 116 (2010), pp. 2884-2889.
318. J.C. Boughey, L.M. McCall, K.V. Ballman, E.A. Mittendorf, G.M. Ahrendt, L.G. Wilke. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg*, 260 (2014), pp. 608-614.
319. T.P. McVeigh, D. al-Azawi, D.E. Kearney, C. Malone, K.J. Sweeney, K. Barry. Assessing the impact of neoadjuvant chemotherapy on the management of the breast and axilla in breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 14 (2014), pp. 20-25.
320. A.S. Caudle, T.K. Yu, S.L. Tucker, I. Bedrosian, J.K. Litton, A.M. Gonzalez-Angulo. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtype and response to neoadjuvant chemotherapy in breast patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res*, 14 (2012), pp. R83.
321. J. Mathew, K.S. Asgeirsson, K.L. Cheung, S. Chan, A. Dahda, J.F. Robertson. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: A review of the literature and future directions. *Eur J Surg Oncol*, 35 (2009), pp. 113-122.
322. R.J. Schipper, M. Moosdorff, P.J. Nelemans, G.A. Nieuwenhuijzen, B. de Vries, L.J. Strobbe. A model to predict pathologic complete response of axillary lymph nodes to neoadjuvant chemo (immuno) therapy in patients with clinically node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 14 (2014), pp. 315-322.
323. Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, et al: Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 83: 948-55, 1998.

324. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, et al: Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 86:1771-5, 1994.
325. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, et al: Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *Cancer* 86: 1511-9, 1999.
326. Nagtegaal ID, Duffy SW: Reduction in rate of node metastases with breast screening: consistency of association with tumor size. *Breast Cancer res Treat* 137: 653-63, 2013.
327. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al: Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll surg* 191:1-6; discussion 6-8, 2000.
328. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al: Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 65:34-9, 1997.
329. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, et al: Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 103: 492-500, 2005.
330. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, et al: Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J clin Oncol* 25: 3670-9, 2007.
331. Caywood J, Gray RJ, Hentz J, et al: Older age independently predicts a lower risk of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 12: 1061-5, 2005.
332. Lee JH, Kim SH, Suh YJ, et al: Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. *Cancer Res Treat* 42:30-6, 2010.
333. Yip CH, Taib NA, Tan GH, et al: Predictors of axillary lymph node metastases in breast cancer: is there a role for minimal axillary surgery? *World J Surg* 33:54-7, 2009.

334. De la Haba J, Gomez A, Duenas R, et al: The quotient of number of nodes and tumour size (N/T) from primary breast cancer predicts the clinical course after diagnosis of distant relapse. *Eur J Surg Oncol* 30:346-51, 2004.
335. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al: Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 117:199-204, 2009.
336. A. Jiménez-Ballvé, A. Serrano-Palacio, J.A. García-Sáenz, A. Ortega Candil, O. Salsidua-Arroyo, J.M. Román-Santamaría, A. Pelayo Alarcón, M.E. Fuentes Ferrere, J.L. Carreras-Delgado. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. *Rev Senol Patol Mamar.*, 27 (2015).
337. H. Yagata, H. Yamauchi, K. Tsugawa, N. Hayashi, A. Yoshida, Y. Kajiura. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.*, 13 (2013), pp. 471-477.
338. S.B. Koslow, R.E. Eisenberg, Q. Qiu, Z. Chen, A. Swistel, S.J. Shin. Sentinel lymph node biopsy is a reliable method for lymph node evaluation in neoadjuvant chemotherapy-treated patients with breast cancer. *Am Surg.*, 80 (2014), pp. 171-177.
339. A. Piñero, J. Giménez, S. Vidal-Sicart, M. Intra. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori.*, 96 (2010), pp. 17-23.
340. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, et al. Accuracy of RM imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2002; 179:1193- 1199.
341. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, et al. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensivity. *Br J Radiol* 1997; 70:452-458.
342. Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiro C, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 1069-1076.
343. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, et al. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: A meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2010; 195:260- 268.

344. Wasser K, Sinn HP, Fink C, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2003; 13:1213-1223.
345. Liu YH, Ye JM, Xu L, et al. Effectiveness of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in evaluating clinical responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Chin Med J* 2011; 124-198.

08

ANEXOS

Anexo I: CLASIFICACIÓN TNM 8ª edición AJCC

Definition of Primary Tumor (T) – Clinical and Pathological

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement 1.0-1.9 mm to 2 mm).
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

* Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.

cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; <i>or</i> metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or fine needle aspiration/core needle biopsy respectively

The cNX category is used sparingly in cases where regional lymph nodes have previously been surgically removed or where there is no documentation of physical examination of the axilla.

**cN1mi is rarely used but may be appropriate in cases where sentinel node biopsy is performed before tumor resection, most likely to occur in cases treated with neoadjuvant therapy.

Definition of Regional Lymph Nodes – Pathological (pN)

pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)

Definition of Distant Metastasis (M)

M Category	M Criteria
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

* Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category

Definition of Regional Lymph Nodes – Pathological (pN)

pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0mm)

pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes.

AJCC Anatomic Stage Groups

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
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
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

AJCC Prognostic Stage Groups

When T is...	And N is...	And M is...	And G is...	And HER2 Status* is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Prognostic Stage Group is...
Tis	N0	M0	1-3	Any	Any	Any	0
T1	N0	M0	1	Positive	Any	Any	IA
T1	N0	M0	1-2	Negative	Positive	Positive	IA
T1	N0	M0	2	Positive	Positive	Positive	IA
T1	N0	M0	3	Positive	Positive	Any	IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positive	Any	Any	IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negative	Positive	Positive	IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positive	Positive	Positive	IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positive	Positive	Any	IA
MultiGene Panel** – Oncotype Dx® Recurrence Score Less Than 11							
T1-2	N0	M0	1-3	Negative	Positive	Any	IA
T1	N0	M0	1	Negative	Positive	Negative	IB
T1	N0	M0	1	Negative	Negative	Positive	IB
T1	N0	M0	2	Positive	Positive	Negative	IB
T1	N0	M0	2	Positive	Negative	Any	IB
T1	N0	M0	2	Negative	Negative	Positive	IB
T1	N0	M0	3	Positive	Negative	Any	IB
T1	N0	M0	3	Negative	Positive	Positive	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negative	Positive	Negative	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negative	Negative	Positive	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positive	Positive	Negative	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positive	Negative	Any	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negative	Negative	Positive	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positive	Negative	Any	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negative	Positive	Positive	IB
T2	N0	M0	1-3	Positive	Positive	Positive	IB
T2	N0	M0	1,2	Negative	Positive	Positive	IB
T1	N1	M0	1-3	Positive	Positive	Positive	IB
T1	N1	M0	1-2	Negative	Positive	Positive	IB
T2	N1	M0	1	Negative	Positive	Positive	IB***
T2	N1	M0	2	Positive	Positive	Positive	IB***
T0-2	N2	M0	1-2	Positive	Positive	Positive	IB***

When T is...	And N is...	And M is...	And G is...	And HER2 Status* is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Prognostic Stage Group is...
T3	N1-2	M0	1	Positive	Positive	Positive	IB***
T3	N1-2	M0	2	Positive	Positive	Positive	IB***
T1	N0	M0	1	Negative	Negative	Negative	IIA***
T1	N0	M0	2	Negative	Negative	Negative	IIA***
T1	N0	M0	3	Negative	Positive	Negative	IIA***
T1	N0	M0	3	Negative	Negative	Positive	IIA***
T1	N0	M0	3	Negative	Negative	Negative	IIA***
T0-1	N1mi	M0	1	Negative	Negative	Negative	IIA
T0-1	N1mi	M0	2	Negative	Negative	Negative	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negative	Positive	Negative	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negative	Negative	Positive	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negative	Negative	Negative	IIA
T0-1	N1	M0	1	Positive	Positive	Negative	IIA
T0-1	N1	M0	1 - 2	Positive	Negative	Any	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negative	Positive	Negative	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negative	Negative	Positive	IIA
T0-1	N1	M0	3	Negative	Positive	Positive	IIA
T2	N0	M0	1	Positive	Positive	Negative	IIA
T2	N0	M0	1 - 2	Positive	Negative	Any	IIA
T2	N0	M0	1	Negative	Positive	Negative	IIA
T2	N0	M0	1	Negative	Negative	Positive	IIA
T2	N0	M0	3	Negative	Positive	Positive	IIA
T0-2	N2	M0	1	Negative	Positive	Positive	IIA***
T3	N1-2	M0	1	Negative	Positive	Positive	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negative	Negative	Negative	IIB
T0-1	N1	M0	2	Positive	Positive	Negative	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negative	Negative	Positive	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positive	Positive	Negative	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positive	Negative	Any	IIB
T2	N0	M0	1	Negative	Negative	Negative	IIB
T2	N0	M0	2	Positive	Positive	Negative	IIB
T2	N0	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIB
T2	N0	M0	2	Negative	Negative	Positive	IIB
T2	N0	M0	3	Positive	Positive	Negative	IIB
T2	N0	M0	3	Positive	Negative	Any	IIB
T2	N1	M0	1	Positive	Any	Any	IIB
T2	N1	M0	1	Negative	Negative	Positive	IIB
T0-2	N2	M0	2	Negative	Positive	Positive	IIB
T0-2	N2	M0	3	Positive	Positive	Positive	IIB
T3	N1-2	M0	2	Negative	Positive	Positive	IIB
T3	N1-2	M0	3	Positive	Positive	Positive	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIB
T0-1	N1	M0	3	Negative	Positive	Negative	IIB

When T is...	And N is...	And M is...	And G is...	And HER2 Status* is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Prognostic Stage Group is...
T0-1	N1	M0	3	Negative	Negative	Any	IIIA
T2	N0	M0	2	Negative	Negative	Negative	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negative	Positive	Negative	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negative	Negative	Any	IIIA***
T2	N1	M0	1	Negative	Positive	Negative	IIIA
T2	N1	M0	2	Positive	Negative	Negative	IIIA
T2	N1	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIIA
T2	N1	M0	3	Positive	Positive	Negative	IIIA
T2	N1	M0	3	Positive	Negative	Negative	IIIA
T3	N0	M0	1	Negative	Positive	Negative	IIIA
T3	N0	M0	2	Positive	Negative	Negative	IIIA
T3	N0	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIIA
T3	N0	M0	3	Positive	Positive	Negative	IIIA
T3	N0	M0	3	Positive	Negative	Negative	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positive	Positive	Negative	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positive	Negative	Any	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negative	Positive	Negative	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negative	Negative	Positive	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positive	Positive	Negative	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positive	Negative	Any	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positive	Positive	Negative	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positive	Negative	Any	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negative	Positive	Negative	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negative	Negative	Positive	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positive	Positive	Negative	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positive	Negative	Any	IIIA
T4	N0-2	M0	1	Negative	Positive	Positive	IIIA
Any	N3	M0	1	Negative	Positive	Positive	IIIA***
T2	N1	M0	1 - 2	Negative	Negative	Negative	IIIB***
T2	N1	M0	3	Negative	Positive	Negative	IIIB***
T3	N0	M0	1 - 2	Negative	Negative	Negative	IIIB
T3	N0	M0	3	Negative	Positive	Negative	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negative	Negative	Positive	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positive	Positive	Negative	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positive	Negative	Any	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Negative	Positive	Positive	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negative	Negative	Positive	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positive	Positive	Negative	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positive	Negative	Any	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Negative	Positive	Positive	IIIB
T4	N0-2	M0	1	Positive	Any	Any	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Positive	Positive	Positive	IIIB

Scanned by CamScanner

When T is...	And N is...	And M is...	And G is...	And HER2 Status* is...	And ER Status is...	And PR Status is...	Then the Prognostic Stage Group is...
T4	N0-2	M0	2	Negative	Positive	Positive	IIIB
T4	N0-2	M0	3	Positive	Positive	Positive	IIIB
Any	N3	M0	1	Positive	Any	Any	IIIB
Any	N3	M0	2	Positive	Positive	Positive	IIIB
Any	N3	M0	2	Negative	Positive	Positive	IIIB
Any	N3	M0	3	Positive	Positive	Positive	IIIB
T2	N1	M0	3	Negative	Negative	Any	IIIC***
T3	N0	M0	3	Negative	Negative	Any	IIIC
T0-2	N2	M0	2	Negative	Negative	Negative	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negative	Positive	Negative	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negative	Negative	Any	IIIC***
T3	N1-2	M0	2	Negative	Negative	Negative	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negative	Positive	Negative	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negative	Negative	Any	IIIC***
T4	N0-2	M0	1	Negative	Positive	Negative	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negative	Negative	Any	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positive	Positive	Negative	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positive	Negative	Any	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negative	Negative	Any	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positive	Positive	Negative	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positive	Negative	Any	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Negative	Any	Any	IIIC
Any	N3	M0	1	Negative	Positive	Negative	IIIC
Any	N3	M0	1	Negative	Negative	Any	IIIC
Any	N3	M0	2	Positive	Positive	Negative	IIIC
Any	N3	M0	2	Positive	Negative	Any	IIIC
Any	N3	M0	2	Negative	Positive	Negative	IIIC
Any	N3	M0	2	Negative	Negative	Any	IIIC
Any	N3	M0	3	Positive	Positive	Negative	IIIC
Any	N3	M0	3	Positive	Negative	Any	IIIC
Any	N3	M0	3	Negative	Any	Any	IIIC
AnyT	AnyN	M1	1-3	Any	Any	Any	IV

* For cases where HER2 is determined to be "equivocal" by ISH (FISH or CISH) testing under the 2013 ASCO/CAP HER2 testing guidelines, HER2 "negative" category should be used for staging in the Prognostic Stage Group Table.^{70,71}

**If OncotypeDx[®] is not performed, not available, or if the OncotypeDx[®] score is 11 or greater for patients with T1-2 N0 M0 HER2 negative ER positive cancer, then the Prognostic Stage Group is assigned based on the anatomic and biomarker categories shown above. OncotypeDx[®] is the only multigene panel included to classify Prognostic Stage because prospective Level I data supports this use for patients with a score <11. Future updates may include results from other multigene panels to assign cohorts of patients to prognostic stage groups when there are high level data to support these assignments.

***Denotes a Stage Group for which the use of grade and prognostic factors changed the group more than one stage group from the anatomic stage group (e.g. from Anatomic Stage Group IIB to Prognostic Stage Group IB).

Note: The prognostic value of these Prognostic Stage Groups is based on populations of persons with breast cancer that have been offered and mostly treated with appropriate endocrine and/or systemic chemotherapy.

HISTOLOGIC GRADE

G	G Definition
GX	Grade cannot be assessed
G1	Low combined histologic grade (favorable), SBR score of 3–5 points
G2	Intermediate combined histologic grade (moderately favorable); SBR score of 6–7 points
G3	High combined histologic grade (unfavorable); SBR score of 8–9 points



ETIQUETA IDENTIFICATIVA

Nº HC: N° SS:
1º Apellido:
2º Apellido:
Nombre
Sexo: Edad: Fecha
Nacimiento:
Dirección:
Teléfono:

Servicio / Unidad: Oncología Medica

Anexo II

Autorización para

ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN ANTINEOPLÁSICA POR VÍA INTRAVENOSA

DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, y en consecuencia, AUTORIZO al servicio de Oncología Medica, para que se me realice ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN ANTINEOPLÁSICA POR VÍA INTRAVENOSA. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el Dr./Dra. Pilar Sánchez Henarejos.

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y entiendo que este documento puede ser REVOCADO por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento. Se me entrega COPIA de este documento.

Para que así conste, firmo el presente documento después de leído.

En Murcia, a 11/05/2016

Firma del paciente

Firma del médico

DNI/NIE/Pasaporte:48399501A

Colegiado:30/7116

Sólo en caso de REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, el paciente, con DNI/NIE/Pasaporte: 48399501A, no doy la autorización para la realización de esta intervención, o revoco el consentimiento previo si lo hubiere otorgado. Tomo esta decisión habiendo sido informado suficientemente de los riesgos que asumo por este motivo.

En Murcia, a 11/05/2016

Firma del paciente

COPIA PARA EL HOSPITAL

La información sobre ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN ANTINEOPLÁSICA POR VÍA INTRAVENOSA que debo comprender está en la(s) hoja(s) siguiente(s)

ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN ANTINEOPLÁSICA POR VÍA INTRAVENOSA

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO ¿EN QUÉ CONSISTE?

La medicación antineoplásica es una modalidad de tratamiento contra el cáncer. Consiste en administrar unos medicamentos en forma de ciclos de tratamiento alternados con periodos de descanso. La frecuencia de administración de cada ciclo es variable (semanal, quincenal, cada tres o cuatro semanas...).

Esta medicación puede combinarse con otros tratamientos como la radioterapia o la cirugía. El médico oncólogo elige el tipo y la dosis de los medicamentos que se van a utilizar según el análisis del tumor, su extensión, la superficie corporal (peso y talla) del enfermo y su estado general.

El tratamiento se introduce en el organismo a través de la punción de una vena, generalmente en el brazo (infusión). La duración de la infusión puede ser de unos minutos o de varias horas.

Los ciclos de tratamiento se inician administrando otros medicamentos para evitar las náuseas o los vómitos (antieméticos), o para mejorar la tolerancia general al tratamiento (corticoides, antihistamínicos...); estos medicamentos pueden mantenerse por vía oral durante varios días después. La preparación del tratamiento se realiza en el Servicio de Farmacia del hospital para cumplir con las medidas recomendadas de seguridad y esterilidad.

El personal de enfermería se encargará de colocar la aguja en la vena, administrar los medicamentos, y vigilar el sistema de infusión.

FINALIDAD ¿PARA QUÉ SIRVE?

El objetivo del tratamiento es intentar eliminar o frenar la evolución de las células del cáncer. El beneficio del tratamiento debe repercutir en una mejora de su calidad de vida y supervivencia.

La duración total del tratamiento depende de la tolerancia que usted tenga a sus efectos secundarios y del efecto que se consiga sobre la enfermedad.

El médico oncólogo realizará periódicamente las pruebas necesarias para valorar la evolución de la enfermedad y le informará sobre los resultados.

CONSECUENCIAS RELEVANTES O DE IMPORTANCIA

Durante los primeros días después de la administración del tratamiento puede notarse una menor capacidad para desarrollar las actividades cotidianas; a veces es necesario disminuir el ritmo de trabajo o aumentar los periodos de descanso.

La mayoría de los efectos secundarios suelen tener una duración limitada y desaparecen sin dejar secuelas importantes después del tratamiento; en casos menos frecuentes, los efectos pueden ser más prolongados.

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO

Los efectos secundarios del tratamiento ocurren por su acción sobre las células normales del cuerpo y son diferentes para cada tipo de medicamento. La aparición de estos efectos no suele indicar que la enfermedad esté empeorando ni se relaciona directamente con el efecto del tratamiento sobre la enfermedad.

En este apartado le informamos sobre los efectos que pueden producirse, aunque lo normal es que la mayoría de ellos no lleguen a aparecer.

Si nota alguno de estos efectos, comuníquelo siempre a su médico o enfermera.

La intensidad de los efectos secundarios suele ser moderada y se alivia con un tratamiento específico o una modificación de la dosis. Con menor frecuencia, estos efectos pueden poner en peligro su vida y requieren el ingreso en el hospital.

Mientras esté recibiendo el tratamiento pueden aparecer reacciones alérgicas. Avise inmediatamente si nota picor, enrojecimiento, calor o dificultad para respirar. Vigile la zona de entrada del medicamento en la vena y avise si nota algún dolor o molestia local.

Los primeros días después del tratamiento puede notar malestar general, escalofríos y dolores en los músculos y articulaciones.

Pueden producirse alteraciones del aparato digestivo: náuseas, arcadas, vómitos, dolor en la barriga, diarrea, estreñimiento; alteración del gusto, mal sabor de boca, falta de apetito, dolor en la boca o aparición de llagas o úlceras que impiden tragar líquidos o alimentos sólidos.

El daño sobre el lugar de fabricación de las células de la sangre (médula ósea o tuétano del hueso) puede provocar: anemia (descenso de glóbulos rojos) con debilidad, cansancio, palpitaciones, mareos, palidez en la piel; riesgo aumentado de infecciones por la disminución de las defensas naturales (glóbulos blancos); disminución de plaquetas y mayor facilidad para la aparición de hematomas o hemorragias.

Los efectos del tratamiento sobre la piel, el pelo o las uñas pueden ser: caída del pelo reversible; sequedad de piel, picor en la piel o en los ojos; cambios en la coloración de la piel o las uñas; mayor sensibilidad al sol; aparición de lesiones en la piel; uñas quebradizas. Las alteraciones sobre el sistema nervioso que puede notar son: mayor dificultad para concentrarse; pérdida de sensibilidad en los pies o las manos, acorchamiento, hormigueos, sensación de pinchazos, menor destreza manual. En algunos casos, la recuperación de estas alteraciones puede ser lenta o persistir de manera prolongada después de finalizar el tratamiento.

Pueden aparecer alteraciones de la función del riñón, dolor o escozor al orinar (cistitis), cambios en el color de la orina.

El deseo o la función sexual pueden alterarse durante el tratamiento. En las mujeres puede perderse la menstruación, aparecer sofocos y una mayor sequedad vaginal; en los hombres puede disminuir la fertilidad. Es muy recomendable utilizar un método anticonceptivo durante todo el tratamiento y varios meses después.

Pueden notarse cambios del estado de ánimo, mayor irritabilidad o dificultad para conciliar el sueño.

El daño sobre la función del corazón puede provocar cansancio, palpitaciones, fatiga con pequeños esfuerzos e hinchazón en las piernas. Debe vigilar su tensión arterial durante el tratamiento.

La inflamación o el daño sobre el pulmón puede originar tos persistente y sensación de falta de aire al respirar.

LOS SIGNOS DE MAYOR GRAVEDAD PARA ACUDIR CON URGENCIA AL HOSPITAL SON: fiebre igual o mayor a 38°C; vómitos o diarrea continuos sin posibilidad de tragar líquidos; hemorragia que no cede; gran debilidad, adormecimiento; hinchazón, pérdida de fuerza o sensibilidad en un brazo o una pierna.

RIESGOS PERSONALIZADOS

La frecuencia de aparición de los efectos secundarios depende de factores propios de cada enfermo como su estado físico y emocional, otras enfermedades asociadas, o las interacciones con otros medicamentos. Su médico le informará sobre sus características particulares que pueden influir en la tolerancia al tratamiento. Informe a su médico de todos los tratamientos que esté recibiendo.

CONTRAINDICACIONES

Mal estado físico general; enfermedades previas que hayan provocado un daño orgánico grave; alergia conocida a alguno de los medicamentos que se vayan a administrar.

ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO

Según cada situación particular, pueden existir varias opciones de tratamiento con diferentes ventajas e inconvenientes. La opción que se ofrece es la que tiene las mayores posibilidades de beneficio con el menor riesgo posible de complicaciones. En la elección del tratamiento se han tenido en cuenta sus preferencias y valores personales. Puede solicitar información sobre su cuidado y hábitos de vida recomendables al médico o la enfermera. Valore su necesidad de recibir apoyo psicológico.

Anexo III
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
RESONANCIA MAGNÉTICA

Nombre y apellidos	
Fecha de Nacimiento	
Peso	
Trabajo	

¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

La Resonancia Magnética (R.M) es una técnica de diagnóstico que emplea ondas de radiofrecuencia en un campo magnético, para la obtención de imágenes. No utiliza Rx, ni productos radiactivos.

Durante la exploración usted no va a notar nada, salvo un ruido rítmico de intensidad y frecuencia variable. Es imprescindible que permanezca quieto y respirando suavemente.

La exploración requiere tiempo, aproximadamente 30 minutos, aunque en ocasiones puede durar una hora o más.

¿QUÉ RIESGOS TIENE?

No se han descrito efectos biológicos nocivos.

SE DEBEN ATENDER A LAS SIGUIENTES PRECAUCIONES:

- No podrán entrar personas portadoras de marca pasos cardíacos.
- No podrán entrar personas que tengan o puedan tener virutas metálicas en el cuerpo, en especial los ojos.
- No es recomendable su realización en personas portadoras de algunos tipos de prótesis metálicas o clips ferromagnéticos.
- No se debe entrar en la sala con tarjetas de crédito, relojes u objetos metálicos.
- En el caso de que sea preciso utilizar contraste intravenoso, le será comunicado previamente.
- El contraste intravenoso puede dar reacciones alérgicas excepcionalmente, pero en el caso de que se presentara, suelen ser reacciones leves.

FORMULARIO:

Le rogamos que conteste con una X las siguientes preguntas:

- ¿Lleva marcapasos cardiaco?	SI	NO
- ¿Lleva prótesis metálicas?	SI	NO
- ¿Lleva prótesis vasculares?	SI	NO
- ¿Lleva prótesis cardíacas?	SI	NO
- ¿Lleva prótesis de oído?	SI	NO
- ¿Lleva clips metálicos intracraneales?	SI	NO
- ¿Lleva bombas de infusión?	SI	NO
- ¿Lleva limaduras metálicas en ojos?	SI	NO
- ¿Tiene alergias?	SI	NO
<u>Solo mujeres:</u>		
- ¿Está usted embarazada o posibilidad de estarlo?	SI	NO
- ¿Si fuera necesario el uso de contraste, aceptaría su uso?	SI	NO

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.

D./D^a _____, con DNI _____

He sido informado suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos y complicaciones. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención.

Firma del paciente

Fecha: ____ / ____ / ____

Anexo IV

Ctra. Madrid - Cartagena • Telf. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA**

Servicio de Obstetricia y Ginecología

Jefe de Dpto/Servicio: Dr. Abad/Dr. Parrilla

Como paciente usted tiene derecho a ser informado acerca de los beneficios y riesgos derivados de la realización de una mastectomía radical modificada.

El propósito de esta información no es preocuparle ni liberar de responsabilidad al médico. Simplemente representa un esfuerzo para que usted conozca mejor los hechos y pueda tomar la decisión libre y voluntaria, de autorizar o rechazar dicho procedimiento. Sepa usted que es norma de obligado cumplimiento, para el/la médico que le atiende informarle y solicitar su autorización o rechazarla siempre que la urgencia lo permita.

¿Qué le vamos a hacer?

Mediante este procedimiento se pretende la extirpación de la mama enferma y los ganglios de la axila de ese lado. Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionarme el tratamiento más adecuado. Es posible que dentro del tratamiento se considere la reconstrucción de la mama mediante prótesis y/o colgajo miocutáneo, siempre dentro del tratamiento oncológico y no con finalidad estética.

¿Para qué se hace?

Se pretende la extirpación de mi lesión evitando su extensión a tejidos vecinos o a distancia. La realización del procedimiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos. El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia y que es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos me informarán los servicios de anestesia y de hematología.

¿Qué beneficios se esperan?

Con la extirpación de la lesión se persigue evitar la progresión de la enfermedad y un estudio más exhaustivo del tipo de lesión y de la extensión del mismo, que permitan un óptimo ajuste de otros tratamientos (quirúrgico, quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia) en caso de ser precisos.

¿Qué riesgos tiene?

Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento; poco graves y frecuentes: Infección o sangrado de herida quirúrgica. Colección líquida en la herida. Flebitis. Edema transitorio del brazo. Cicatrices retráctiles. Capsulación protésica. Disminución del volumen de la mama. Dolor prolongado en la zona de la operación, o poco frecuentes y graves: Inflamación grave de los linfáticos del brazo. Recidiva de la enfermedad. Sangrado importante. Extrusión protésica. Necrosis de colgajos. Alteraciones locales de los nervios. El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

Como situación personal, el médico me ha indicado que para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa, en ocasiones con peculiaridades como

(aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa). También me ha indicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia. Por mi situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como

La no realización de este procedimiento puede conllevar la progresión de la enfermedad a estadios más avanzados, con el consiguiente cambio en el pronóstico y en las posibilidades terapéuticas.

¿Qué alternativas hay?; ¿Por qué se toma esta y no otra?.

El médico me ha explicado que, en mi caso, la mejor alternativa terapéutica es la cirugía, incluso a veces con tratamiento complementario y que en casos de rechazo a la cirugía, el tratamiento puede incluir quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.

Puede usted ampliar la información todo lo que desee, así como consultar cuantas dudas tenga, y además puede revocar el consentimiento en el momento que usted lo considere oportuno.

Yo, _____ como paciente
(o representante legal de _____
AUTORIZO a la Unidad de Cirugía de la Mama del Servicio de Cirugía General y del
Aparato Digestivo I del Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia a
realizarme una MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA, habiendo sido informado/a
verbalmente y por escrito de su naturaleza, riesgos y posibles alternativas.

Murcia, a _____ de _____ de _____

Firmado

Firmado

El Médico (Dr. D. _____) D/D^a. _____

DNI: _____

Anexo V



Ctra. Madrid - Cartagena • Telf. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA**

D/Dª: _____

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL PACIENTE) DE ____ AÑOS DE EDAD.

CON _____ DOMICILIO _____ EN:

Y DNI N°: _____

D/Dª: _____

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL PACIENTE) DE ____ AÑOS DE EDAD.

CON _____ DOMICILIO _____ EN:

Y DNI N°: _____

EN CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO DE:

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL PACIENTE).

DECLARO QUE EL DOCTOR DON:

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN).

Me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación a una CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA por padecer:

1. Debido a la situación clínica del proceso, localización y tamaño tumoral puedo ser sometida a una cirugía conservadora de mama, con unos resultados similares a los obtenidos con terapias quirúrgicas más agresivas. En mi caso se me practicará:

- Tumorectomía (reacción ampliada de la tumoración, conservando la piel por encima del tumor).
- Resección segmentaria (resección de un segmento de tejido mamario, con la piel que lo cubre y la fascia pectoral subyacente).
- Cuadrantectomía o mastectomía parcial (extirpación de un cuadrante de toda la mama, con la piel que lo cubre y la fascia pectoral subyacente).
- Mastectomía subcutánea o glandulectomía (exéresis de la glándula mamaria y de los conductos galactóforos, dejando la piel, el tejido graso subcutáneo y el pezón).
- Mastectomía simple (extirpación completa de la glándula mamaria que incluya la piel, tejido graso subcutáneo y pezón).
- Linfadenectomía axilar (extirpación de los ganglios linfáticos axilares).

He sido informada, y estoy de acuerdo, de que generalmente es necesario realizar un tratamiento complementario con radioterapia sobre la mama restante.

2. La cirugía conservadora de mama precisa anestesia general, que será valorada previamente a la intervención por el Servicio de Anestesia.

3. Toda la pieza operatoria o material extirpado será enviado para completar el estudio anatomopatológico.

4. Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...) lleva implícita una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

5. Las complicaciones de la intervención quirúrgica pueden ser:

- a) Hemorragias intraoperatorias (sobre todo si se realiza limpieza axilar, pudiendo ser necesario la realización de transfusión "intra o postoperatoria". En casos muy raros pueden producirse "lesiones mayores de la vena axilar", siendo necesario realizar trasplantes venosos a cargo de un cirujano vascular.
- b) Hematomas postoperatorios (consiste en la acumulación de sangre en el lecho quirúrgico, que, a veces, requiere un drenaje quirúrgico).
- e) Seromas postoperatorios (acumulación de líquido seroso generalmente en polo inferior de axila, que en algún caso requiere punción-aspiración para vaciado).
- d) Infecciones postoperatorias (que a veces requieren drenaje y tratamiento antibiótico).
- e) Edema de brazo (es la complicación frecuente). Consiste en la formación de un linfedema en la extremidad superior, debido, sobre todo, a la interrupción del drenaje linfático, por la exéresis de los vasos y ganglios linfáticos axilares.
- f) Contracturas cicatriciales.
- g) Limitación de la movilidad del hombro.

6. Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento. Y en tales condiciones

CONSIENTO que se me realice una CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA.

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

Murcia, a ____ de _____ de _____

Firmado

Firmado

El Médico (Dr. D. _____) D/D^a. _____

DNI: _____

Anexo VI



MEDICINA NUCLEAR



**CONSENTIMIENTO INFORMADO
REALIZACIÓN DE GAMMAGRAFÍAS**

Ctra. Madrid – Cartagena Telf. 968369500
30120 El Palmar (Murcia)

Servicio de: Medicina Nuclear
Jefe de Servicio/Unidad: M^a Antonia Claver Valderas.

Documento de consentimiento informado para: Realización de Gammagrafías

Como paciente usted tiene derecho a ser informado acerca de los beneficios y riesgos derivados de la realización de Gammagrafías.

El propósito de esta información no es preocuparle ni liberar de responsabilidad al médico. Simplemente representa un esfuerzo para que usted conozca mejor los hechos y pueda tomar la decisión libre y voluntaria, de autorizar o rechazar dicho procedimiento.

Sepa usted que es norma de obligado cumplimiento, para el/la médico que le atiende informarle y solicitar su autorización o rechazar siempre que la urgencia lo permita.

¿Qué le vamos a hacer?

Su médico nos ha solicitado la realización de una Gammagrafía que es la obtención de una imagen del órgano que queremos estudiar. Para ello hemos de administrar una sustancia unida a un isótopo radiactivo y que será fijada por el órgano a estudiar.

En caso de ser mujer, si sabe o sospecha que pueda estar embarazada, o si se encuentra en periodo de lactancia, debe ponerlo previamente en nuestro conocimiento puesto que en este caso la exploración podría estar contraindicada.

¿Para qué se hace?

Con el fin de ayudar a establecer el diagnóstico de su enfermedad.

¿Qué beneficios se esperan obtener de este procedimiento?

Una vez establecido el diagnóstico, se podrá intentar el tratamiento adecuado.

¿Qué riesgos tiene?

La dosis radioactiva administrada es pequeña, y la irradiación que puede producirse se sitúa dentro de las dosis máximas permitidas por la ley.

Es excepcional que estas exploraciones produzcan intolerancia ni reacciones de ningún tipo. En su caso este servicio procurará ofrecer las medidas a su alcance ante cualquier incidencia. Puede usted ampliar la información todo lo que desee, así como consultar cuantas dudas tenga, y además puede revocar el consentimiento en el momento que usted lo considere oportuno.

Yo, _____ como
paciente _____ (o representante legal de
_____ AUTORIZO al Servicio
de Medicina Nuclear del Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia a
realizarme la GAMMAGRAFÍA _____, habiendo sido
informado/a satisfactoriamente sobre la naturaleza y riesgos de esta exploración.

Murcia, a _____ de _____ de _____

Firmado:

D/D^a. _____ DNI: _____

Anexo VII

**PROTOCOLO DE MANEJO CLINICO Y TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE MAMA**

UNIDAD DE MAMA

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA
ARRIXACA

2016

SECCIÓN CORRESPONDIENTE A TERPIA SISTÉMICA PRIMARIA



X. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO

CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS), ESTADIO 0, TIS NO M0:

La variante histológica pleomórfica debe ser considerada como CDIS No precisa adyuvancia.

CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS), ESTADIO 0, TIS NO M0:

Tamoxifeno durante 5 años si cirugía conservadora. Si se realiza mastectomía, no precisa adyuvancia.

CARCINOMA INFILTRANTE

HISTOLOGÍA DUCTAL (INCLUIDOS SUBTIPOS MICROPAPILAR Y MEDULAR), LOBULAR, MIXTO Y METAPLÁSICO:

○ RE y/o RP+, Her2-:

- tumor <1cm, pN0 o pN1mi: HT
- tumor ≥1cm, pN0 o pN1mi:

Valorar realización de Mammprint (anexo 4) para añadir QT (quimioterapia) al HT. Si no cumple criterios de Mammprint, recomendar QT + HT

- ganglios positivos: QT + HT

○ REy/oRP+, Her2+:

- tumor ≤1cm, pN0 o pN1mi: HT. No existen estudios randomizados que valoren el beneficio de añadir tt⁹ con trastuzumab en esta población
- tumor > 1cm o con ganglios positivos: QT + Trastuzumab (1a) + HT

○ RE, RP y Her2-:

- tumor 0,5-1cm y/o pN0 o pNmi: considerar QT en <70a
- tumor ≥ 1cm y/o ganglios positivos: QT

HISTOLOGÍA TUBULAR, MUCINOSO

○ RE y/o RP +:

- tumor ≥ 1cm y pN0 o pNmi: considerar HT
- tumor ≥ 3cm: HT
- T3 o gangliospositivos: HT +/- QT

○ RE y RP -: repetir IHQ, si de nuevo -, tratamiento como histología ductal, si +, tratamiento igual a previo

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE:

Premenopausia:

Tamoxifeno 5 años (de elección) +/- análogo 2 años u otra supresión ovárica.

Si durante el tratamiento con tamoxifeno la paciente presenta estado menopáusico, considerar Inhibidores de Aromatasa (IA) durante 5 años más.⁴

Si al finalizar el tratamiento con tamoxifeno la paciente sigue con situación de premenopausia, considerar tamoxifeno 5 años más.⁴

Menopausia:

Inhibidores de Aromatasa (IA) 5 años⁵

si contraindicado o intolerancia a IA: tamoxifeno 10 años⁶

⁴Goss PE, Ingle JN et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifeno as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005 Sep 7; 97 (17): 1262-71.

⁵Dowsett M et al. Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. J ClinOncol 2009, 28: 509-18

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA (QT) NEOADYUVANTE/ADYUVANTE:

No existe régimen estándar de tratamiento aunque si es conocido el beneficio de los taxanos cuando son añadidos a las antraciclinas tanto en reducción riesgo de recurrencia como de muerte

En neoadyuvancia se incluyen los inicialmente no resecables (T4 y N2) y los potencialmente resecables (T2-3 NO-1) tras valorar en comité de tumores de mama.

Respecto al tratamiento neoadyuvante, en mujeres postmenopáusicas con RE positivos, valorar neoadyuvancia con inhibidores de aromatasas. En tumores Her-2 positivo, incorporar terapia antiHer-2 en tratamiento neoadyuvante.⁷

Neoadyuvancia Tumores Her2 Negativo:

Elección: AC x 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m²/semana x 12 semanas.⁸

Alternativa: FEC100 x 3 ciclos seguido de docetaxel 100 mg/m²/3 semanas x 3 ciclos⁹

Neoadyuvancia Tumores Her2 Positivo:

Se precisa monitorización cardíaca durante el tratamiento (ver anexo 5).

Elección:

○ Tumores potencialmente resecables: AC x 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m²/semana x 12 semanas + trastuzumab 4mg/kg iv con la primera dosis de paclitaxel, seguido de trastuzumab 2 mg/kg semanal hasta completar 12 semanas

○ Tumores Irresecables: AC x 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m²/semana x 12 semanas + Pertuzumab 840 mg IV + Trastuzumab 4mg/kg iv con la primera dosis de paclitaxel, seguido de Pertuzumab 420 mg IV cada 3 semanas + Trastuzumab 2 mg/kg semanal hasta completar 12 semanas

Alternativa:

○ AC x 4 ciclos seguido de docetaxel 100 mg/m²/3s x 4 ciclos, junto con Trastuzumab 4 mg/kg la primera semana de docetaxel y luego 2 mg/kg semanal completando 12 semanas.¹⁰

○ TCH

Adyuvancia Tumores Her2 Negativo:

Ganglios Positivos: esquema basado en antraciclinas y taxanos:

○ AC x 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m²/semana x 12 semanas

○ TAC x 6 ciclos¹¹

Ganglios Negativos, T1-3 y al menos 1 criterio de alto riesgo de St Gallen 1998 (: <35 años, tamaño >2cm, RH negativos o grado G2-3): esquema basado en antraciclinas y taxanos:

○ AC x 4 ciclos seguido de paclitaxel 100 mg/m²/semana x 8 semanas¹²

○ TAC x 6 ciclos¹³

Ganglios Negativos con criterios de realizar Mammaprint:

○ Mammaprint positivo:

■ TC x 4 ciclos¹⁴

■ FEC90 x 6 ciclos

⁶Davies C et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifeno to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013; 381: 805-16

⁷Untch M et al. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the Gepar Quattro Study. J Clin Oncol 2010; 28: 2024-31.

⁸Sparano JA et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 2008; 358: 1663-71

⁹Roche H et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 001 trial. J Clin Oncol 2006; 24: 5664-71

¹⁰Aebi et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol 2014; 15: 156-63

¹¹Martin M et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2302-13

¹²Martin M et al. Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide (FAC) Versus FAC Followed by Weekly Paclitaxel As Adjuvant Therapy for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer: Results From the GEICAM/2003-02 Study. J Clin Oncol 2013; 31: 2593-99

¹³Martin M et al. Adjuvant Docetaxel for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2010; 363: 2200-10

¹⁴Jones S et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009; 27: 1177-83

- Mammaprint negativo: NO indicado tratamiento con QT
- Ganglios Negativos no encuadrable anteriormente (incluido si no posible realizar Mammaprint):
 - FEC x 6 ciclos
 - Alternativa: TC x 4 ciclos. Si se va a administrar RT adyuvante, la QT debe administrarse en primer lugar

Adyuvancia Tumores Her2 Positivo:

Trastuzumab es el único agente hasta el momento con resultados de beneficio en supervivencia cuando se administran junto a QT en ttº neo/adyuvante

Trastuzumab debe administrarse junto con la QT (no concurrente con antraciclinas), y tras finalizar esta, hasta completar 52 semanas.

Se precisa monitorización cardíaca durante el tratamiento (ver anexo 5).

Se dispone de formulación intravenosa y subcutánea a dosis fijas de 600 mg, sobretodo entre 50 y 100 kg (CRFT).

AC x 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m²/semana x 12 semanas + trastuzumab 4mg/kg iv con la primera dosis de paclitaxel, seguido de trastuzumab 2 mg/kg semanal hasta completar 12 semanas. Después continuar con trastuzumab a dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta completar 1 año

TAC x 6 ciclos seguido de trastuzumab a dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta completar 1 año (primera dosis 8 mg/kg).

pT1c G1-2 y mayores de 35 años: FEC90 x 6 ciclos seguido de trastuzumab a dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta completar 1 año (primera dosis 8 mg/kg).

Alternativa: TCH⁵⁴ (docetaxel/carboplatino/trastuzumab)

Anexo VIII**VI. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO****MÉTODOS DIAGNÓSTICOS****INDICACIONES PAAF (ESTUDIO CITOLÓGICO)**- Lesiones palpables de la mama.

La PAAF puede realizarse en cualquier lesión palpable de la mama. Estará especialmente indicada en:

- o Cuando no se va a realizar estudio histológico
- o En seguimiento de pacientes oncológicas
- o Para confirmar benignidad
- o En pacientes gestantes

- Lesiones no palpables de la mama

- o La PAAF puede ser guiada por técnicas de imagen (ECO).

- Lesiones en axila

- o Nódulos palpables que no vayan a ser biopsiados
- o Adenopatías no palpables patológicas o indeterminadas (PAAF ecoguiada)

CATEGORIAS PAAF

1. No representativo de la lesión o insuficiente para diagnóstico.
2. Benigno: el material es representativo y suele permitir el diagnóstico de un proceso benigno concreto
3. Indeterminado o atípico (alteraciones que aconsejan estudio histológico): con baja probabilidad de corresponder a un proceso maligno
4. Sospechoso de malignidad: indicativo de realización de biopsia aún con clínica o mamografía de benignidad.
5. Maligno: Con presenta de criterios citológicos de malignidad (con un VPP del 99%).

CATEGORIAS DE BAG(ESTUDIO HISTOLÓGICO)

- B1: Tejido normal
- B2: Lesión benigna
- B3: Lesión de potencial maligno incierto*
- B4: Lesión maligna (escasamente representada o con problemas técnicos que dificulten su valoración)
- B5: Lesión maligna

*Las lesiones clasificadas como B3 y B4 precisan estudio mediante biopsia / escisión para adoptar una actitud terapéutica.

Las lesiones B3 (Hiperplasia epitelial ductal atípica, Neoplasia lobulillar intraepitelial, Cicatriz radial-Lesión esclerosante compleja, Lesiones papilares, Lesiones de células columnares con atipia, Tumor Phyllodes) se consideran de carácter dudoso, sospechosas, de potencial maligno incierto o frecuentemente asociadas a neoplasia.

CARCINOMA DUCTAL IN SITU**EXAMEN MICROSCOPICO**

- Nº DE TUMORES.
- TAMAÑO: * (comprobación microscópica.)
- TIPO HISTOLOGICO: COMEDO / SOLIDO / MICROPAPILAR / PAPILAR / CRIBIFORME / PLANO / OTROS)
- GRADO NUCLEAR: BAJO / INTERMEDIO / ALTO
- NECROSIS: SI / NO *(CENTRAL/COMEDO o FOCAL)
- DISTANCIA LÍMITE QUIRÚRGICO:
- AFECTACIÓN DE ESTRUCTURAS
- PEZON CON ENFERMEDAD DE PAGET
- MICROINVASION NO / SI (número y distancia al límite quirúrgico)

- ESTADIO GANGLIONAR

·Nº GANGLIO CENTINELA REMITIDOS: / Nº AFECTOS: *(especificar Micro,Macro)

·Nº GANGLIOS AISLADOS: / Nº AFECTOS: *(especificar Micro,Macro)

·Nº GANGLIOS CON CELULAS TUMORALES AISLADAS:

·TAMAÑO DEL DEPOSITO METASTASICO MAYOR:

·AFECTACION EXTRACAPSULAR: SI / NO

- CLASIFICACION PATOLÓGICA TNM

·TAMAÑO (T) *(tamaño del tumor mayor)

pTx *(no puede ser determinado)

pT0 *(no evidencia Tm infiltrante primario, Ej. Tras Tt.)

pTis (CDIS / LCIS / PAGET) * (Paget: cuando no hay infiltrante ni in situ)

pT1 (mi) *(≤ 1 mm)

·GANGLIOS REGIONALES (AXILAR Y/O INTRAMAMARIO) (N) *(centinelas y no centinelas)

pNx *(no muestreo de ganglios)

pN0 (i-/ i+ / mol- / mol+) *(i+: $<0,2$ mm o < 200 cel; mol+: OSNA con CTA)

pN1mi *(micrometastasis: 0,2mm a 2mm)

pN1a: *(1-3 ganglios con macrometastasis)

pN2a: *(4-9 ganglios con macrometastasis)

pN3a: *(> 10 ganglios con macrometastasis)

·METASTASIS (M)

pM0: *(en autopsias o pM0i+: CT aisladas o circulantes por IHQ o molecular; Ej.estudios de médula osea)

pM1

- NOTAS ESPECIALES.

INDICES MULTIFACTORIALES**INDICE PRONÓSTICO USC/Van Nuys****(Bajo: 4-6; Intermedio :7-9; Alto: 10-12)**

Recuento	1	2	3
Edad(años)	>60	40-60	<40
Tamaño (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Márgenes (mm)	≥ 10	1-9	<1
Grado Histológico	Grado I	Grado II	Grado III

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS(Se realizará preferentemente en el material de biopsia, por estar mejor preservado)

- -Estudios de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) (Índice de Allred)

- -Citoqueratina 19 (CK19)

PROTOCOLO CARCINOMA DE LA MAMA EN CILINDROS**EXAMEN MICROSCOPICO**- NUMERO DE FRAGMENTOS REMITIDOS / NUMERO FRAGMENTOS AFECTOS / EXTENSIÓN AFECTACIÓN:
FOCAL-AMPLIA ó %

- TIPO HISTOLOGICO (CLASIFICACION OMS 2012)

- GRADO HISTOLOGICO Solo orientativo

(Combinado de NOTTINGHAN / S-B-R modificado):

GRADO 1, BIEN DIFERENCIADO / GRADO 2, MODERADAMENTE DIFERENCIADO/ GRADO 3,

POBREBREMEMENTE DIFERENCIADO (3-5 / 6-7 / 8-9)

TUBULO: 1/ 2/ 3 *(>75%; 10-75%; <10%)

PLEOMORFISMO NUCLEAR: 1/ 2/ 3. INDICE MITOTICO:

1/ 2/ 3

- NECROSIS TUMORAL: SI / NO
- INVASIÓN LINFOVASCULAR: SI / NO
- CARCINOMA INTRADUCTAL IN SITU: SI / NO
- PROPORCION (FOCAL-AMPLIA ó %)
- TIPO: COMEDO / SOLIDO / MICROPAPILAR / PAPILAR / CRIBIFORME, PLANO...)
- GRADO NUCLEAR: BAJO / INTERMEDIO / ALTO
- NECROSIS: SI / NO *(CENTRAL/COMEDO o FOCAL)
- PRESENCIA DE CALCIFICACIONES: SI (especificar localización) / NO
- PETICIÓN DE PANEL INMUNOHISTOQUIMICO: SI / NO
- CATEGORIA DIAGNOSTICA: B5a / B5b
- NOTAS ESPECIALES. (lesiones asociadas...)

PANEL INMUNOHISTOQUIMICA (Se realiza de forma rutinaria en los cilindros con diagnóstico de carcinoma infiltrante. En los casos con muestra limitada, por su representación del carcinoma o artefacto, o no correlación del mismo con la histología de pieza posterior definitiva se repite en esta)

- RECEPTOR ESTROGENO (Valoración: ACIS)
- RECEPTOR PROGESTERONA (Valoración: ACIS)
- INDICE PROLIFERATIVO, KI67 (Valoración: ACIS)
- VALORACION ESTADO HER-2, Valoración:
 - 1º IHQ:HERCEPTEST (Recomendación ASCO 2013)
 - 2º CISH (casos de valoración dudosa, 2+, por IHQ)
- CITOQUERATINA 19 (CK19)

PROTOCOLO CARCINOMA INFILTRANTE DE LA MAMA

EXAMEN MICROSCOPICO

- Nº DE TUMORES: *(si mas de 1, TIPO y GRADO del mayor. Refencia en pT(m) Ej.3 tumores pT2(3))
- TAMAÑO: * (comprobación microscópica.)
- TIPO HISTOLOGICO: *(del Tm mayor, si los demás son distintos referenciar en notas)
- GRADO HISTOLOGICO (Combinado de NOTTINGHAN / S-B-R modificado) *(no para microinfiltrante: <1mm): GRADO 1, BIEN DIFERENCIADO / GRADO 2, MODERADAMENTE DIFERENCIADO/ GRADO 3, POBREBREMENTE DIFERENCIADO *(3-5 / 6-7 / 8-9)

TUBULO: 1/ 2/ 3. *(>75%; 10-75%; <10%)

PLEOMORFISMO NUCLEAR: 1/ 2/ 3.

INDICE MITOTICO: 1/ 2/ 3 *(<10 / 11-19 / >20 mitosis por 10 CGA)

- DISTANCIA AL LÍMITE QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA INFILTRANTE:
- INVASIÓN LINFOVASCULAR:
 - NO
 - SI (FOCAL/EXTENSO)
- DISTANCIA LIMITE QUIRÚRGICO (< Ó > 1mm)
- CARCINOMA INTRADUCTAL IN SITU: SI / NO
- PORCENTAJE RESPECTO AL TOTAL DEL CARCINOMA: *(>25% EXTENSO)
- ESTIMACION DEL AREA DE CARCINOMA.
- TIPO: COMEDO / SOLIDO / MICROPAPILAR / PAPILAR / CRIBIFORME / PLANO / OTROS)
- GRADO NUCLEAR: BAJO / INTERMEDIO / ALTO
- NECROSIS: SI / NO *(CENTRAL/COMEDO o FOCAL)
- DISTANCIA LÍMITE QUIRÚRGICO:
- AFECTACIÓN DE ESTRUCTURAS

- INFILTRACION DIRECTA DE EPIDERMIS Y/O DERMIS: SI / NO
- ULCERA EPIDÉRMICA: SI / NO
- SATELITOSIS EN PIEL: SI / NO
- INVASION LINFO-VASCULAR DERMICA: SI / NO
- PEZON CON ENFERMEDAD DE PAGET: SI / NO
- PLANO MUSCULAR: SI / NO
- ESTADIO GANGLIONAR
- Nº GANGLIO CENTINELA REMITIDOS: / Nº AFECTOS: *(especificar Micro,Macro)
- Nº GANGLIOS AISLADOS: / Nº AFECTOS: *(especificar Micro,Macro)
- Nº GANGLIOS CON CELULAS TUMORALES AISLADAS:
- TAMAÑO DEL DEPOSITO METASTASICO MAYOR:
- AFECTACION EXTRACAPSULAR: SI / NO
- CLASIFICACION PATOLÓGICA TNM
- TAMAÑO (T) *(tamaño del tumor mayor)
- pTx *(no puede ser determinado)
- pT0 *(no evidencia Tm infiltrante primario, Ej. Tras Tt.)
- pTis (CDIS / LCIS / PAGET) * (Paget: cuando no hay infiltrante ni in situ)
- pT1 (mi / 1a / 1b / 1c) *($< \text{ó} = 1\text{mm}$; $>1/< \text{ó} = 5\text{mm}$; $>5/< \text{ó} = 10\text{mm}$; ; $>10/< \text{ó} = 20\text{mm}$)
- pT2 *($20 / < \text{ó} = 50\text{mm}$)
- pT3 *($>50\text{mm}$)
- pT4 (a / b / c / d) *(pared costal/ piel/ ambos / carcinoma inflamatorio)

GANGLIOS REGIONALES (AXILAR Y/O INTRAMAMARIO) (N) *(centinelas y nocentinelas)

- pNx *(no muestreo de ganglios)
- pN0 (i-/ i+ / mol- / mol+) *(i+: $<0,2\text{mm}$ o $< 200\text{cel}$; mol+:OSNA con CTA)
- pN1mi *(micrometastasis: $0,2\text{mm}$ a 2mm)
- pN1a*(1-3 ganglios con macrometastasis)
- .pN2a*(4-9 ganglios con macrometastasis)
- pN3a*(> 10 ganglios con macrometastasis)

METASTASIS (M)

- pM0 *(en autopsias o pM0i+: CT aisladas o circulantes por IHQ o molecular; Ej. Estudios medula osea)
- pM1
- ESTADO RESIDUAL DEL TUMOR:
- Rx / R0 / R1 / R2 *(no puede ser evaluado/ no tumor / microscópico / macroscópico)
- NOTAS ESPECIALES.

ACLARACIONES:

ESTE PROTOCOLO ES VALIDO PARA PIEZAS CON NEOADYUVANCIA "Y" : ypT; ypN. Ej. Respuesta completa: ypT0; ypN0.

- pT4b: ulceración de piel por afectación directa del carcinoma infiltrante, nódulos satélites en piel mama ipsilateral (identificado macroscópicamente y confirmado microscópicamente) e invasión dérmica linfovascular con clínica de carcinoma inflamatorio ($> 1/3$ de piel mama con eritema y edema)
- Afectación directa de un ganglio por el carcinoma se considera metástasis.
- CTA (células tumorales aisladas se considera ganglio NEGATIVO)
- Nódulo neoplásico de bordes lisos en axila, sin conductos mamarios o carcinoma intraductal se considera ganglio metastásico.
- Cuando un ganglio tiene varias metástasis se considera la mayor, no sumar.
- Cuando hay afectación extracapsular esta cuenta para la dimensión del depósito metastásico.
- Metástasis ganglionar de células individuales (Ej. Carcinoma lobulillar) si en un corte HE > 200 cel. No es CT aisladas.
- En el macroscópico importante referenciar las 3 dimensiones pieza Qx.

CLASIFICACION HISTOLOGICA CARCINOMA INFILTRANTE MAMA (OMS 2011)

- TIPOS HISTOLOGICOS:
- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, TIPO NO ESPECIAL
- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, TUBULAR

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, CRIBIFORME CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, MUCINOSO CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, MEDULAR CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, MEDULAR ATÍPICO
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE NO ESPECIAL, CON IMAGEN MEDULAR
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, ADENOIDE QUISTICO
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, CON DIFERENCIACIÓN APOCRINA
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, CON DIFERENCIACIÓN DE CELULAS EN ANILLO DE SELLO
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, MICROPAPILAR CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, METAPLASICO CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, NEUROENDOCRINO CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, SECRETOR CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, PAPILAR
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, MUCOEPIDERMÓIDE
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, POLIMORFO CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, ONCOCÍTICO CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, RICO EN LÍPIDOS
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, DE CELULAS CLARAS RICA EN GLUCÓGENO
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, SEBÁCEO
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, DE CELULAS ACINARES
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, CILINDROMA
 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE, HIDRADENOMA DE CELULAS CLARAS
 CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE, CLÁSICO (NO PLEOMORFICO)
 CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE, PLEOMORFICO
 CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE, MIXTO CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE, TUBOLOBULILLAR

ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA

Siempre que sea posible debe ser intraoperatorio.

No está indicado el estudio intraoperatorio de los ganglios de la cadena mamaria interna. (no cambia actitud quirúrgica)

Se recomienda estudio por método OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification), siendo válido el método tradicional (Cortes en congelación con HE +/- IHQ).

Ganglio centinela en pacientes con neoadyuvancia se estudian por método OSNA. (si el carcinoma es CK19 +)

METODO OSNA (estudio molecular por PCR RT-LAMP de CK19):

Se recomienda aceptar un número máximo de cuatro, con disección de la grasa periganglionar.

Limitaciones de la técnica: Los ganglios menores de 50 mgrs se realizan por método convencional. La máquina posee 4 pocillos cada uno para ganglio de hasta 600 mgrs., los mayores deben ser seccionados.

Casos con biopsia previa de carcinoma infiltrante con inmunohistoquímica positiva para CK19.

Se puede realizar una citología por impronta antes de homogeneizar el ganglio.

Inclusión posterior de la grasa periganglionar en parafina para estudio histológico diferido.

METODO CONVENCIONAL

Estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación y citológico de ambas caras de las secciones por raspado y toque citológico.

El procesamiento posterior para diagnóstico definitivo, postoperatorio, se realiza a niveles cada 200 micras de todo el ganglio, con dos cortes uno para HE y otra en porta de inmunohistoquímica sin teñir. Si la HE es negativa se procede a realizar inmunohistoquímica de citoqueratina AE1-AE3.

INTERPRETACION DE RESULTADOS

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas, debiendo ser clasificadas de la siguiente forma según método de estudio:

Macrometástasis Nº de copias de ARNm-CK19 ≥ 5000 copias (++) ó ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla.

Micrometástasis Nº de copias de ARNm-CK19 $\geq 250 < 5000$ copias (+) ó tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.

Células tumorales aisladas Nº de copias de ARNm-CK19 ≤ 250 y >100 copias (-L) o tamaño de 0,2 mm o menos, medido sobre la laminilla menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.

VALORACION HISTOLÓGICA TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

1. RESPUESTA HISTOLÓGICA

Determinación del porcentaje de reducción de células tumorales en relación con la biopsia diagnóstica previa

(Grados de Miller-Payne):

- Grado 1: Nula o mínima respuesta (similar a la biopsia previa)
- Grado 2: Desaparición de hasta 30% de células neoplásicas.
- Grado 3: Reducción del 30 al 90%.
- Grado 4: Desaparición de más del 90%.
- Grado 5: Ausencia de tumor (puede persistir el CDIS).

2. VALORACIÓN DE LA AXILA

Cuantificación del número de ganglios, indicando la presencia o no de células tumorales y cambios debidos al tratamiento sistémico