

**Patrones de respuesta a quimioterapia
neoadyuvante en cáncer de mama
y conservación mamaria**

Maria Jesús Pla Farnós

Codirectores:

Jordi Ponce i Sebastià

Ander Urruticoechea Ribate

Ramón Carreras Collado

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

Universitat Autònoma de Barcelona.

Barcelona, 2015

“Cogito, ergo sum”. Descartes.

*“No puc ensenyar res a ningú,
només puc fer que pensin”*. Sòcrates.

*“L'ignorant afirma, el savi dubta i
reflexiona”*. Aristòtil.

A Vicenç, Helena i Jordi.

Agraïments

Els projectes fets realitat, són una recompensa per aquell qui, amb esforç, tenacitat i perseverança els fa possibles. És just però, posar de relleu, les ajudes trobades en el llarg camí.

Agraeixo a la meua família la paciència i tolerància a les absències que aquest treball ha originat. A la meua filla Helena, que tant m'ha ajudat amb la realització de taules i a la qui dec aquest color rosa deliciós. A Jordi, que durant l'estiu em recordava que era hora de posar-se a treballar i a Vicenç que ha sostingut l'estructura familiar durant tant de temps. Als meus pares, germans i nebots, que han estat per a mi models de treball tenaç, obstinat i intel·ligent. A Joan, nebot i molt proper col·lega, per la seva ajuda amb l'anglès. I molt especialment, als avis, que han cobert les mancances de la meua família meravellosament.

Als meus directors, que m'han ajudat en diferents etapes. A Ander que em va ajudar a perfilar i, malgrat la distància, tancar el projecte. A Jordi, que tant ha insistit en la importància en l'execució i l'obtenció precisa i metòdica dels resultats i al Dr. Carreras que ha fet possible amb el seu suport institucional aquest projecte.

A tots els meus companys del Servei de Ginecologia i de la Unitat Funcional de Mama, que m'han ajudat en el suport logístic d'aquesta tesi, en les diferents etapes de la mateixa. A Lluís Giné que cada dia m'insistia en la importància d'una tesi doctoral. A Lola i Arantxa, companyes doctorandes que m'han ajudat en la burocràcia i organització dels papers. A Nadia, Teresa i Anna que han col·laborat en la part patològica del treball. A Xavi de la UICC, amb qui hem resolt l'entrellat estadístic de la tesi. A Idoia, Isma i Pablo, que em van ajudar a resoldre el problema matemàtic dels volums.

A les meves companyes i alumnes de màster, Bibiana i Zaira, que van col·laborar en l'actualització i seguiment de la base de dades.

I per últim i de manera especial, a totes i cada unes de les pacients en les que es basa aquest estudi, a les que han superat el càncer i sobre tot, a les que varen caure en el camí. Elles han estat sempre per mi un exemple de valentia i coratge en la seva lluita contra la malaltia. La seva curació és i serà la nostra raó de ser com a metges.

Fa uns quants anys, el meu pare, molt abans de morir, em va regalar un ploma d'or que vaig guardar amb cura a un calaix, per quan fes la meva tesi doctoral. Avui l'he tret per signar aquest exemplar.

Un objectiu, no existeix només per ser aconseguit, si no per servir de punt de mira. Aconseguir una fita és important, però allò que més importa és tenir sempre un objectiu per anar endavant. Ara, ja albiro en el futur nous projectes...



Índice

Índice

Agraïments	III
1.- Introducció	7
1.1.- Algunos aspectos epidemiológicos del cáncer de mama	7
1.2.- Principales vías de señalización en cáncer de mama	10
1.3.- Clasificación histológica y molecular del cáncer de mama	12
1.3.1.- Clasificación histológica del cáncer de mama	12
1.3.2.- Clasificación molecular del cáncer de mama	14
1.4.- Elección del tratamiento primario en cáncer de mama	15
1.5.- Cirugía en cáncer de mama	17
1.6.- Quimioterapia neoadyuvante	22
1.6.1.- Tasas de respuesta en quimioterapia neoadyuvante	23
1.6.2.- Ventajas de la quimioterapia neoadyuvante	23
1.6.3.- Factores predictores de respuesta. Estudio del tumor pretratamiento con quimioterapia neoadyuvante	25
1.6.4.- Quimioterapia neoadyuvante y recidiva local	25
1.6.5.- Implicaciones quirúrgicas de la QMTN	26
1.6.6.- Valoración clínica de la respuesta	27
1.6.7.- Valoración patológica de la respuesta	29
1.6.8.- Estudio histológico peroperatorio de la pieza quirúrgica post quimioterapia neoadyuvante	31
1.6.9.- Patrones histológicos de respuesta. Justificación del trabajo	35
1.6.10.- Concepto de respuesta patológica completa. Métodos histológicos de valoración de respuesta a neoadyuvancia	38
2.- Hipótesis	47
2.1.- Hipótesis principal	47
2.2.- Hipótesis secundaria	47
3.- Objetivos	51
3.1.- Objetivo principal	51
3.2.- Objetivos secundarios	51
4.-Material y métodos	55
4.1.- Diseño del estudio	55
4.2.- Muestra y selección de la muestra	55

4.3.- Criterios de inclusión	55
4.4.- Criterios de exclusión	55
4.5.- Variables a estudio	56
4.5.1.-Variables clínicas	56
4.5.2.-Variables histológicas	57
4.5.3.-Variables de tratamiento	59
4.6.- Procedimiento	59
4.7.- Análisis de Datos	59
4.8.-Permisos	60
5.- Resultados	63
5.1.- Características clínicas de las pacientes	63
5.2.- Características de los tumores prequimioterapia (BAG)	65
5.3.- Respuesta clínico-radiológica	67
5.4.- Infraestadiaje (“dowstaging”) del tamaño tumoral clínico	67
5.5.- Cirugía postquimioterapia neoadyuvante. (Objetivo 3)	68
5.6.- Características histológicas de los tumores postquimioterapia	69
5.7.- Tamaño tumoral patológico, cambios postquimioterapia y estado de los márgenes	70
5.8.- Estadificación patológica postquimioterapia ypTNM	71
5.9.- Patrón histológico de respuesta. (Objetivo 1)	72
5.10.- Cuantificación patológica de la respuesta	73
5.11.- Factores predictores de patrón histológico de respuesta. (Objetivo2)	74
5.12.-Variables de tratamiento quirúrgico en función de tipo de respuesta. (Objetivo 3)	80
5.13.- Estudio de volúmenes tumorales: Volumen oncológico teórico prequimioterapia, volumen oncológico teórico postquimioterapia y volumen oncológico quirúrgico (Objetivo 4)	84
5.14.- Supervivencia de las pacientes según el tipo de respuesta. (Objetivo 5)	95
6.- Discusión	101
7.- Conclusiones	115
8.- Reflexión final	119
9.- Bibliografía	123
10.- Anexos	139
11.- Abreviaturas	151



1. Introducción

1. Introducción

1.1.- Algunos aspectos epidemiológicos del cáncer de mama

El cáncer de mama es la segunda causa más frecuente de cáncer, además de ser, el cáncer más frecuente en la mujer, con 1.670.000 nuevos casos diagnosticados en 2012 (25% de todos los cánceres) (1).

Como ocurre en la mayoría de tumores epiteliales, la incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad. Así, en los países desarrollados, el 6% de las mujeres desarrollará un carcinoma infiltrante antes de los 75 años (2).

Sin embargo, aunque el riesgo de desarrollar cáncer de mama, ha ido en aumento hasta principios de los años ochenta, actualmente, en los países desarrollados la incidencia se mantiene estable e incluso presenta una cierta tendencia a la disminución. Esta tendencia, que se evidencia especialmente a partir de 2005, se ha atribuido en parte al descenso en el uso de la terapia hormonal sustitutiva.

El cáncer de mama ocupa la quinta causa de muerte por cáncer de forma global, aunque entre la población femenina de los países desarrollados, constituye la segunda causa de muerte por cáncer (15.4%), después del cáncer de pulmón (1).

A pesar de ello, se trata de una enfermedad de relativo buen pronóstico si es detectada a tiempo, con una supervivencia media en los países desarrollados del 78%. Ello es debido al efecto combinado de los programas de cribado y a la mejora en los tratamientos quimioterápicos. Gracias a ello, desde los años ochenta se observa una tendencia a la disminución de la mortalidad (2).

Cáncer de mama en España:

En España, continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina, con una incidencia del 29%, mortalidad del 15.5%, prevalencia a cinco años del 40.8% y supervivencia del 82% (3) (Figura 1).

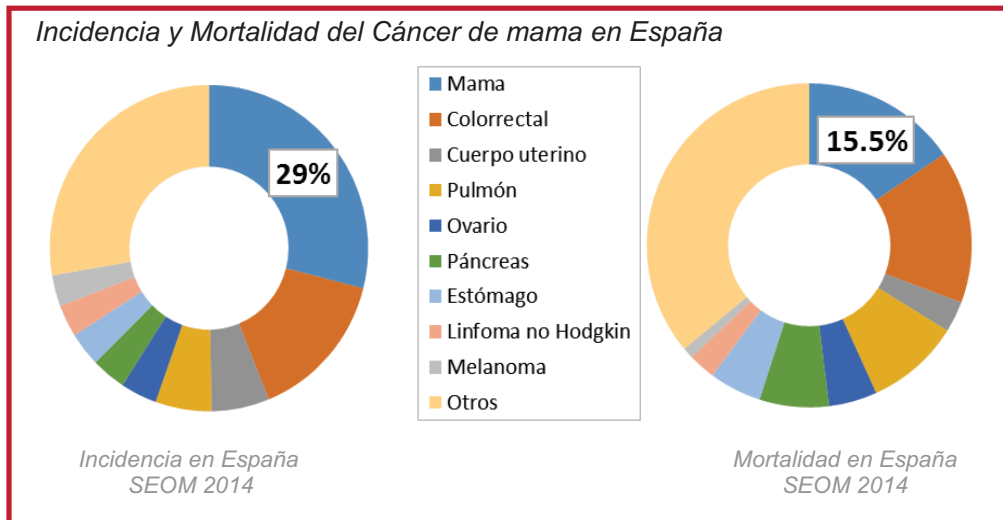


Figura 1: Incidencia y Mortalidad del Cáncer de mama en España. Fuente: (SEOM, 2014) (3)

Si bien se trata de un país desarrollado y por tanto presenta una tasa de incidencia estandarizada por edad superior a la media mundial, en comparación con el resto de países europeos, dicha tasa se encuentra muy por debajo de la media (67.3 frente al 71.1 de la media europea). El mismo fenómeno se observa con respecto a la mortalidad, siendo la tasa de mortalidad ajustada por edad de 16.1 en Europa y de 11.9 en España (1) (Figura 2).

Incidencia y Mortalidad del Cáncer de mama en Europa

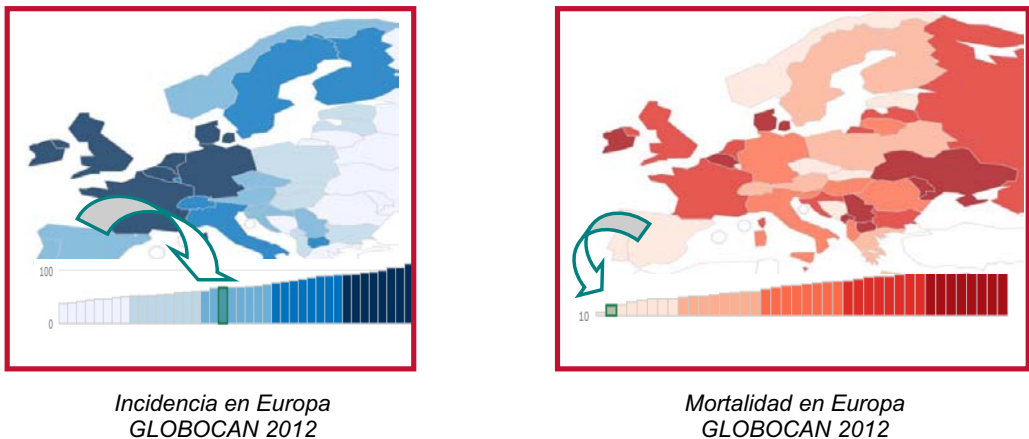


Figura 2: *Incidencia y Mortalidad del Cáncer de mama en Europa.* Fuente: (Globocan, 2012) (1).

Cáncer de mama en Cataluña

Según datos de los registros de cáncer de Girona y Tarragona y del Institut d'Estadística de Catalunya, en Cataluña se diagnostican 33.700 casos incidentes de cáncer al año, 20.000 casos en hombres y 13700 en mujeres. De estos los tumores más incidentes por orden de frecuencia son mama (3970, 28.6%), colon recto (2088, 15.3%), endometrio (734, 15.3%), pulmón (527, 3.9%) y linfomas no Hodking (507, 3,7 %) (4).

Según datos del Pla Director d'Oncologia a lo largo de la vida de la mujer y para los 5 tumores más incidentes 1 de cada 9 mujeres desarrollará un cáncer de mama, 1 de cada 14 cáncer de colon y recto, 1 de cada 44 cáncer de endometrio 1 de cada 61 cáncer de pulmón y 1 de cada 65 algún tipo de linfoma no Hodking (4).

1.2.- Principales vías de señalización en cáncer de mama

La importancia de la clasificación molecular basada en la expresión génica de los tumores radica en distinguir diferentes tipos de cáncer de mama con una historia natural diferente y a la vez permite el desarrollo de terapias específicas según la vía de señalización activada. Es el objetivo terapéutico deseado: terapias diana que bloqueen el crecimiento celular.

Con este objetivo, se han estudiado y definido diferentes vías de señalización que permiten el crecimiento, diferenciación y función celular y cuyo bloqueo puede impedir la replicación celular.

El más conocido es el receptor de estrógeno, localizado en el núcleo celular está sobreexpresado en el 70 % de los tumores de mama. De esta manera el tamoxifeno que es un SERM, modulador específico del receptor de estrógeno, bloquea el receptor de estrógeno impidiendo que la célula tumoral entre en mitosis. Los efectos biológicos del receptor de estrógeno están mediados por dos diferentes receptores intracelulares RE alfa y RE beta, codificados por un único gen (5).

Otra de las vías de señalización más importantes es la del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor), concretamente la familia del Her 2 (human epidermal growth factor receptor 2), receptor de membrana celular que sobreexpresan alrededor del 25 % de los tumores de mama. Tiene una estructura parecida al epidermal growth factor o Her 1, también se le denomina neu por su parecido a las línea celular del glioblastoma, y Erb B-2 por su parecido al avian erythroblastosis oncogen B. ErbB2 es un protooncogen codificado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q12). La familia Her está pues formada por 4 receptores transmembrana con actividad tirosin quinasa. Estos receptores, tienen un dominio extracelular, uno transmembrana, y uno intracelular que puede interactuar con multitud de vías de señalización. Her 2 forma dímeros, y el resultado de la dimerización provoca la autofosforilación de residuos tirosina en el dominio citoplásmico de los receptores que inician multitud de vías de señalización. Estas vías, como la

fosfoinositida 3 quinasa (PI3K-AKT), promueven la proliferación celular, inhiben la apoptosis y por lo tanto regulan el crecimiento incontrolado celular. Los tumores Her 2 positivo tienen peor pronóstico que los tumores Her 2 negativo (6).

Cuando las cascadas intracelulares de la vía del Her 2, como la vía del PI3K, mTOR y AKT, cuando están activados, explican resistencias a Tamoxifeno y pueden ser tratados con inhibidores de mTOR, como Temsirolimus y Everolimus (7) (8).

Los mecanismos por los cuales se relacionan la vía del receptor de estrógeno y del EGFR (cross-talk) son desconocidos, sin embargo estudios indican que cada vía de señalización puede ser dependiente de la otra para las manifestaciones completas de la respuesta mediada por su respectivo ligando (5).

Además, el fenómeno de cross-talk entre el receptor de estrógeno y el de la familia del EGFR tiene importancia en la biología molecular del cáncer e influye en la respuesta al tratamiento hormonal. En algunos estudios preclínicos se ha demostrado que la eficacia del bloqueo del EGFR con un inhibidor tirosin quinasa, como Gefitinib, Trastuzumab y Pertuzumab (anticuerpos monoclonales anti Her 2), es más eficaz cuando está combinado con terapia endocrina, en tumores Her 2 positivos, lo que quiere indicar que el receptor de estrógeno y Her 2 cooperan ambos en la supervivencia celular (9). Este mecanismo no ha sido demostrado en estudios clínicos (10) (Figura 3).

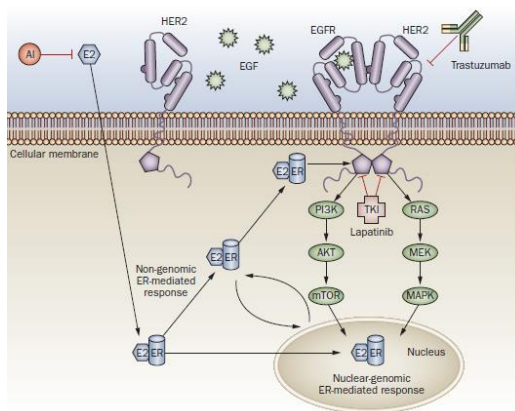


Figura 3: Vías de señalización. Cross-talk y respuestas a terapia. Fuente: (Hall, 2001) (5)
 Abreviaturas: AI: Aromatasa Inhibitor, EGF Epidermal Growth Factor, ER: Estrogen Receptor, mTOR: Mammalian Target of Rapamycin, TKI Tyrosin Kinasa Inhibitor.

1.3.- Clasificación histológica y molecular del cáncer de mama

1.3.1.- Clasificación histológica

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 4ª edición (11), los tumores de mama se pueden clasificar en:

TUMORES DE MAMA

-Tumores Epiteliales

- Carcinoma infiltrante de mama
 - Carcinoma infiltrante de mama de tipo no especial
 - Carcinoma lobular infiltrante
 - Carcinoma tubular
 - Carcinoma cribiforme
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma con rasgos medulares
 - Carcinoma con diferenciación apocrina
 - Carcinoma con células en anillo de sello
 - Carcinoma infiltrante micropapilar
 - Carcinoma con diferenciación neuroendocrina
 - Carcinoma secretor
 - Carcinoma papilar invasivo
 - Otros tipos raros

- Tumores mioepiteliales-epiteliales

- Lesiones precursoras
 - Carcinoma ductal in situ
 - Carcinoma lobular in situ

- Lesiones proliferativas intraductales
 - Hiperplasia ductal
 - Lesión de células columnares. Atipia plana
 - Hiperplasia ductal atípica
- Lesiones papilares
 - Papiloma intraductal
 - Carcinoma papilar intraductal
 - Carcinoma papilar encapsulado
 - Carcinoma pailar sólido
 - In situ
 - Infiltrante
- Proliferaciones epiteliales benignas

-Tumores Mesenquimales

-Tumores Fibroepiteliales

-Tumores del pezón

-Linfoma Maligno

-Tumores Mestastásicos

-Tumores de mama del varón

- Entidades clínicas. Carcinoma inflamatorio. Carcinoma de mama bilateral

1.3.2.- Clasificación molecular del cáncer de mama

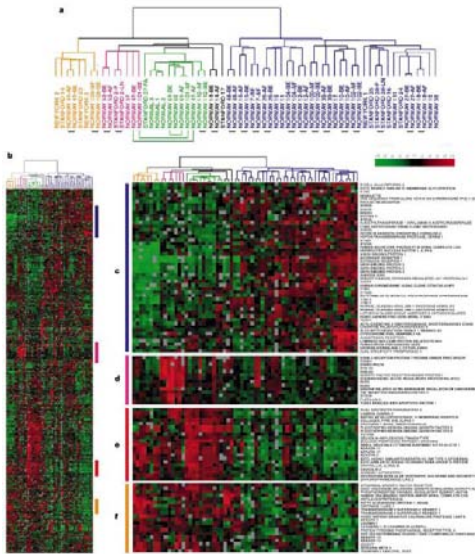


Figura 4: Tipos moleculares de Cáncer de mama. Fuente: (Perou, Sorlie, 2000) (12)

Los perfiles de expresión génica han supuesto un gran impacto en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama. Desde los trabajos originales de Perou y Sorlie (12) (Figura 4), y a lo largo de estos 15 años; se han descrito 5 subtipos moleculares de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Her 2 sobreexpresado, Basal-like y Claudin-Low y un grupo Normal Breast-like.

Los tumores luminales representan el mayor número de casos. Si comparamos los tumores Luminales

A con los B, éstos últimos están caracterizados con una alta expresión de genes de proliferación y genes relacionados con el ciclo celular y una menor expresión de genes luminales como el receptor de progesterona. Clínicamente los tumores luminales B muestran una más alta tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante (QMTN) y una peor supervivencia libre de recidiva a los 5 y 10 años que los tumores Luminales A (13). Debido a esta implicación pronóstica y terapéutica de la clasificación molecular, se han descrito definiciones subrogadas usando scores semicuantitativos por inmunohistoquímica de diferentes parámetros histológicos como el Ki 67, los receptores hormonales y la sobreexpresión de Her 2 neu, a pesar que la discordancia entre estos tipos subrogados y los arrays de expresión génico es todavía alto (30-40%) (14) (Tabla 1).

Luminal A-like	Luminal B-like		Basal-Like	Her 2 neu sobreexpresado
	<i>Her 2 neu negativo</i>	<i>Her 2 neu positivo</i>		
RE positivo	RE positivo	RE positivo	RE negativo	RE negativo
RP > 20%	RP ≤20%	RP ≤ 20%	RP negativo	RP negativo
Her 2 neu negativo	Her 2 neu negativo	Her 2 neu positivo	Her 2 neu negativo	Her 2 neu positivo
Ki 67 < 20 %	Ki 67 ≥ 20 %	Ki 67 ≥ 20 %	Ki 67 ≥ 20 %	

Tabla 1: Tipos moleculares de cáncer de mama. Fuente:(St Gallen, 2015) (13).
Elaboración propia

1.4.- Elección del tratamiento primario en cáncer de mama

Debido al conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama, y a los estudios de neoadyuvancia, se ha constatado que no todos los tumores de mama responden en igual medida a la quimioterapia o a la hormonoterapia. Tenemos pues, factores predictores de respuesta a la quimioterapia y al tratamiento hormonal.

Así, la elección del tratamiento primario del cáncer de mama persigue el objetivo de personalizar el tratamiento del cáncer de mama, de tratar de manera más específica posible cada tumor, intentando administrar tratamientos diana que bloqueen las principales vías moleculares implicadas en el crecimiento tumoral.

De esta manera, aunque de manera clásica, en tumores operables siempre era la cirugía el tratamiento primario, y se reservaba la neoadyuvancia para los tumores localmente avanzados, ahora, cada vez hacemos más neoadyuvancia en función de la probabilidad de respuesta y de si pensamos que pueda modificar el abordaje quirúrgico.

Por lo tanto, la elección del tratamiento primario, depende del estadio del tumor, de si es inicial o localmente avanzado, del subtipo molecular, de la probabilidad de respuesta a la neoadyuvancia con quimioterapia o al tratamiento hormonal y de si la neoadyuvancia puede facilitar o permitir la conservación mamaria.

Unos esquemas que intentan resumir la elección del tratamiento primario en cáncer de mama en función de los diferentes aspectos comentados pueden ser los siguientes (Figuras 5 y 6):

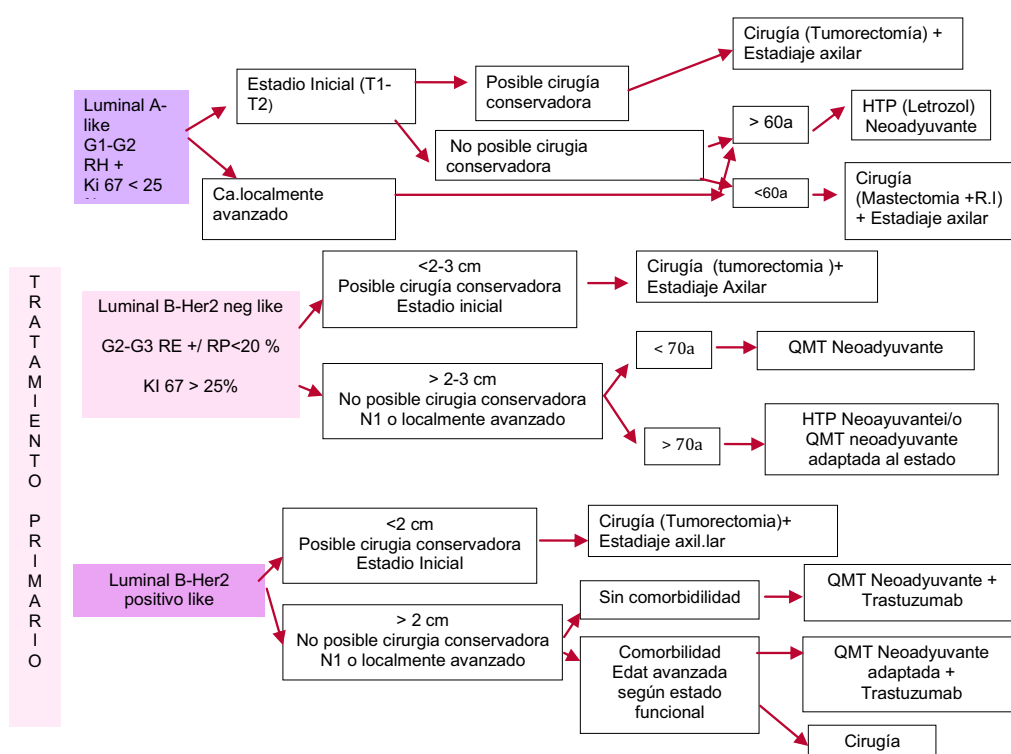


Figura 5: Elección del tratamiento primario. Fuente: (Protocolo de cáncer de mama UFM- HUB-ICO, 2015) (15). Elaboración propia.

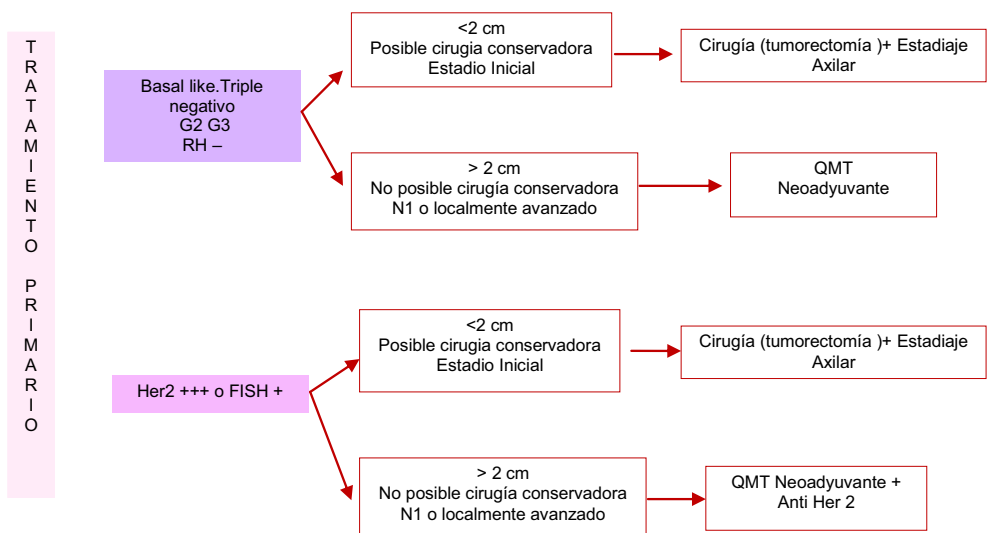


Figura 6: Elección del tratamiento primario. Fuente: (Protocolo de cáncer de mama UFM- HUB-ICO, 2015) (15). Elaboración propia.

1.5.- Cirugía en cáncer de mama

La cirugía conservadora asociada a irradiación total de la mama (tratamiento conservador del cáncer de mama) se considera el tratamiento estándar en estadios iniciales del cáncer de mama. La supervivencia a 20 años en estadio I y II no es estadísticamente diferente si la comparamos con la mastectomía radical modificada (16) (17).

Así, la cirugía conservadora del cáncer de mama, además de ser el tratamiento primario en > del 70 % de las pacientes, asociada a la radioterapia tiene como objetivos reducir la posibilidad de una eventual recidiva local y conseguir un buen resultado estético. La recidiva local depende de varios factores como, el estado de los márgenes, el tratamiento radioterápico, la biología molecular del tumor, la edad de la paciente y el tratamiento médico adyuvante (18). La mayor parte de recurrencias se sitúan alrededor del lecho tumoral, en el mismo cuadrante. La incidencia de recidiva local durante los primeros 10 años es de 1.4 % año. Diversos estudios sugieren que el control local de la enfermedad juega un rol crucial en la supervivencia global.

La revisión del *Early Trialists and Collaborative Group* (EBCTCG) concluye que diferencias en el tratamiento local afectan la recidiva local y pueden evitar una muerte por cáncer de mama a lo largo de 15 años por cada 4 recidivas locales evitadas y pueden reducir la mortalidad global a 15 años (19). Por esto, el tratamiento estándar del cáncer de mama incluye escisión local amplia, ganglio centinela o disección axilar, radioterapia de toda la mama y tratamiento médico adyuvante según factores pronóstico.

En cuanto a las técnicas de resección de la mama, dentro de la cirugía conservadora o mastectomía parcial, deben incluirse las siguientes:

- Cuadrantectomía (*quadrantectomy*): Escisión de todo un cuadrante mamario.
- Segmentectomía o escisión local amplia (*segmentectomy*): Escisión del segmento mamario que incluye lóbulos y ductos conectados entre sí en una anatomía funcional de la mama, desde la fascia subdérmica o de Cooper hasta el pectoral mayor.
- Tumorectomía o escisión local (*lumpectomy*): Escisión del tumor con márgenes de resección.

El dilema quirúrgico de la cirugía conservadora aparece cuando, por una parte el objetivo es el de realizar una escisión amplia que permita obtener unos márgenes limpios, y un buen control local de la enfermedad, pero por otra parte, el cirujano debe evitar la resección de mucho tejido mamario que pueda llevar a un mal resultado estético. Se considera que entre un 10 y un 30 % de pacientes no están satisfechas con el resultado estético del tratamiento conservador de mama (20). Existen diferentes causas que pueden alterar el resultado estético, como la distorsión o retracción de la mama, reducción notable del volumen mamario, cambios en la posición del complejo areola-pepón, que pueden causar asimetrías importantes. Además la radioterapia puede causar, edema, eritema de la piel, hiperpigmentación, fibrosis y retracción.

Con el objetivo de mejorar el resultado estético de la cirugía conservadora surge la Oncoplastia que son técnicas de reconstrucción parcial inmediata de la

mama, para cubrir el defecto creado después de una resección oncológica, permitiendo de esta manera unos márgenes limpios que minimicen la eventual posibilidad de una recidiva local (21). Las técnicas de Oncoplastia se dividen en dos grandes grupos: técnicas de remodelación de la mama (*volumen displacement*) y técnicas de reposición de volumen (*volumen replacement*). Durante los últimos 5 años se han descrito cinco principios reconstructivos de las técnicas de Oncoplastia con los cuales es posible recubrir > 95 de los defectos creados con la cirugía conservadora, consiguiendo un buen resultado estético y un óptimo control local: rotación glandular, rotación dermoglandular, reducción mamoplástica tumor adaptada, colgajo toracoepigástrico y colgajo latissimus dorsi (22) (Figura 7). Para determinar qué principio oncoplástico debe ser aplicado, deben considerarse aspectos como: localización del tumor, resección necesaria, distancia del tumor a la piel, tamaño y ptosis mamaria y la ratio resección mamaria/volumen total de la mama (23).

De esta manera las principales técnicas de Oncoplastia asociadas a la cirugía de mama son:

- Técnicas de remodelación de volumen: Movilización y trasposición de colgajos glandulares o dermoglandulares al sitio de la resección tumoral para cubrir el defecto creado.
- Técnicas de reposición de volumen: Restaurar la forma y tamaño de la mama, aportando tejidos que den volumen, consiguiendo la simetría con la mama contralateral, sin necesidad de cirugía de la misma. En estas técnicas pueden haber problemas en la localización del tejido donante, y pueden producirse además pérdidas por necrosis del colgajo.

Toda resección tumoral que incluya > 20-25 % del tejido mamario debe incluir una técnica de Oncoplastia si se quieren prevenir defectos estéticos.

Técnicas de remodelación de volumen:

- Rotación Glandular o “*Remodeling*”:

Consiste en liberar el tejido mamario de la piel en todo el cuadrante y a veces también en la areola-pezones y de esta manera se posibilita la movilización de colgajos glandulares que permitan cubrir el defecto creado después de una resección tumoral. Después de colocar clips hemostáticos para marcar el lecho quirúrgico, se suturan los colgajos glandulares y se cierra el defecto quirúrgico.

- Mastopexia tumor adaptada

Cuando sea necesaria la resección de piel por la invasión del tumor o su cercanía, se han descrito multitud de técnicas que pueden resumirse en el concepto global de mastopexia tumor adaptada.

- Rotaciones dermoglandulares: para tumores localizados en cuadrantes superiores o inferoexternos, técnicas de centralización del pezón, como la técnica en raqueta o el colgajo de Grissotti para tumores centrales subareolares. Las técnicas de recentralización del pezón consisten en desepitelizar la piel periareolar en la zona opuesta a la resección para desplazar el centro del pezón hacia el lado contrario.
- Mastoplastia de reducción tumor adaptada: Para mamas de tamaño moderado, grande y tumores localizados en cuadrantes inferiores, pueden realizarse reducción con pedículos superiores. Esta técnica precisa de simetrización contralateral. Puede usarse en otras localizaciones tumorales diseñando otros pedículos de pezón y de relleno.

Técnicas de reposición de volumen:

Se han descrito multitud de colgajos miocutáneos, grasos o implantes que puedan aportar volumen a la zona de resección, preservando la simetría y por lo tanto evitando la necesidad de cirugía de simetrización.

- Colgajo *latissimus dorsi*: Colgajo miocutáneo para tumores localizados en cuadrantes superiores. En caso de disección asistida por endoscopia del colgajo es posible conseguir cicatrices en el sitio donante más pequeñas y estéticas.
- Colgajo toracoepigástrico: Colgajo dermograso para tumores localizados en cuadrantes superointernos con necesidad de resección de piel.

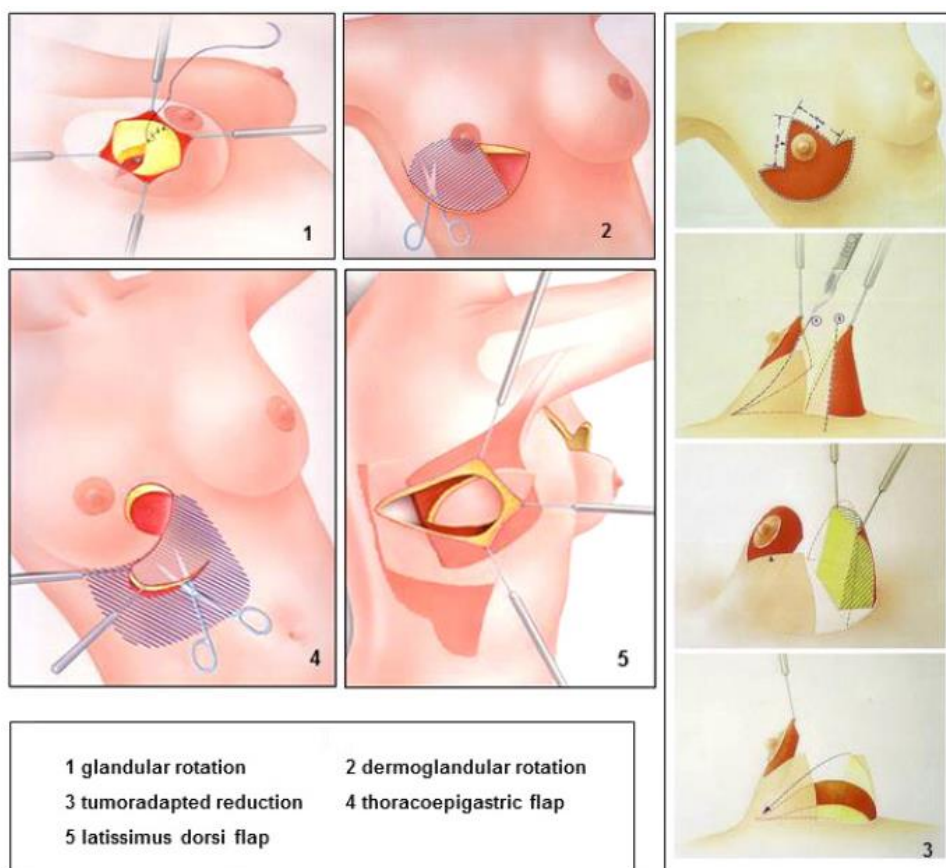


Figura 7: Oncoplastia en Cáncer de mama: cinco principios en reconstrucción oncoplástica (Malter, 2014) (24)

1.6.- Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante (QMTN) se considera estándar para el tratamiento de los tumores malignos de mama localmente avanzados (T3, T4, N2, N3), y cada vez más se ha extendido su uso para tumores inicialmente operables (25). La QMTN reduce el volumen tumoral y permite, en algunos casos, convertir un tumor inoperable en un candidato a cirugía, mientras que, en otros, facilita y permite la conservación mamaria. Además, posibilita determinar in vivo la quimiosensibilidad del tumor, y en los casos en que se consigue una respuesta completa patológica (pCR) es un factor de buen pronóstico. Los pacientes con una pCR después de la quimioterapia tienen un pronóstico mejor que aquellas con enfermedad residual, por lo que, la pCR es un buen marcador indirecto de eficacia de la quimioterapia en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (26).

Cualquier tipo de análisis necesita considerar la heterogeneidad del cáncer de mama, considerando los tipos moleculares intrínsecos.

Algunos autores sugieren que el impacto de la pCR en la supervivencia libre de enfermedad está asociado al tipo molecular. De esta manera, una pCR es un marcador subrogado deseable (*suitable surrogate end point*) en tumores Luminal B/ her-2 neu negativo, Her-2 positivo (no luminal) y triple negativo, pero no lo sería para tumores Luminal B/Her-2 neu positivo o tumores Luminales A (27).

Por el contrario, en un estudio randomizado de 1200 casos dentro del EORTC 10994/BIG 1-00 (28), realizando una análisis multivariado en dos etapas concluyen que el impacto pronóstico de la respuesta completa patológica en la supervivencia libre de eventos se observa en todos los tipos moleculares. A pesar que los autores reconocen limitaciones como, la no realización de arrays de expresión genética para la caracterización molecular, utilizando los criterios de Sant Gallen 2011 y la falta de una revisión centralizada de las características histológicas de los tumores; concluyen que los pacientes con una pCR tienen un excelente pronóstico, sobretodo en tumores triple negativos

o Luminal B/Her 2 negativo. Incluso en tumores Luminal B que reciben 5 años de tratamiento hormonal, si la respuesta a la QMTN es pobre, su pronóstico sigue siendo malo a pesar del tratamiento hormonal. Igual comportamiento siguen los tumores que reciben Trastuzumab adyuvante. Es decir, en este estudio se concluye que conseguir una pCR es un predictor de mejor supervivencia a pesar de los tratamientos diana postquirúrgicos.

1.6.1.- Tasas de respuesta en quimioterapia neoadyuvante

En un estudio de 1.118 pacientes tratados con QMTN en el MD Anderson Cancer Center, 23% con cáncer triple negativo - receptor estrógeno (RE) negativo, receptor de progesterona (RP) negativo y Her-2 negativo- se observa una tasa de pCR de 22% en tumores triple negativos, con inferiores tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de enfermedad; la pCR es del 11% en tumores no triple negativos. En el subgrupo de pacientes triple negativos con pCR los pacientes con cáncer triple negativo tienen una supervivencia similar a la de los no triple negativos (29). Respecto a las tasas de pCR, oscilan entre el 6-15% de los casos con regímenes basados en antraciclinas, hasta el 30% con adición de taxanos y hasta el 65% en pacientes Her-2 + añadiendo Trastuzumab (30).

1.6.2.- Ventajas de la quimioterapia neoadyuvante

La neoadyuvancia permite determinar la eficacia de las diferentes terapias en vivo, dado que la respuesta o no respuesta a cualquier tratamiento debe ser evaluada en pacientes individuales. En todos los estudios, los pacientes que presentan una buena respuesta tienen una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global mejor, indicando que la respuesta puede ser considerada un marcador subrogado precoz de resultado (*outcome*). Por lo tanto la respuesta tumoral, es un *endpoint* a corto plazo para estudios clínicos. Después de la cirugía, el objetivo de cualquier estudio es el de estudiar la recidiva y la muerte. Como estos eventos no ocurren hasta después de muchos

años después o incluso décadas; y además, si la evolución de un paciente es buena no se puede determinar si es por la cirugía o por la terapia sistémica, la respuesta tumoral a la neoadyuvancia proporciona una información clínica muy válida en meses que puede permitir una más rápida valoración de diferentes terapias con menos pacientes.

De esta manera, la neoadyuvancia es el escenario perfecto para los estudios ligados a la respuesta tumoral, al comparar el tumor pre, intra y postratamiento. Permite desarrollar predictores de respuesta, estudiar cómo responden los tumores a los tratamientos e identificar perfiles de expresión génica asociados a la respuesta tumoral (31).

Por otra parte, se podría pensar que aquellas pacientes con enfermedad residual después de la QMTN serían candidatas a terapias dirigidas a una diana molecular. Actualmente, excepto el Trastuzumab en tumores que sobreexpresan el factor de crecimiento epidérmico 2 (Her-2) y los tratamientos hormonales en tumores con receptores de estrógenos positivos, no hay ningún tratamiento que haya demostrado beneficio (32). Por lo tanto, por el momento, no hay datos que sugieran que el tratamiento sistémico debe ser confeccionado a medida según la respuesta del tumor o la enfermedad residual, y los esquemas de QMTN deben ser los mismos considerados seguros y activos de la quimioterapia adyuvante (33). Si bien esto es así, también lo es el hecho de que la QMTN ofrece una oportunidad única de estudiar el impacto de las terapias sistémicas en la biología del cáncer de mama (33), la QMTN es, por tanto, un magnífico marcador de quimiosensibilidad in vivo.

A pesar de estos aspectos, por el momento, no existen datos que sugieran que la QMTN suponga un beneficio para las pacientes respecto a administrar la quimioterapia después de la cirugía en términos de supervivencia. En el estudio NSABP B-18, 1.523 pacientes fueron randomizadas a cuatro ciclos de AC antes y después de la cirugía. La QMTN reduce el volumen tumoral en el 80% de los casos y aumenta el porcentaje de cirugía conservadora (68 versus 60%). Pero la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global es la misma (34).

1.6.3.- Factores predictores de respuesta Estudio del tumor pretratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

El tumor pretratamiento debe ser estudiado mediante una biopsia con aguja gruesa (BAG), que asegure suficiente material para un diagnóstico inequívoco de carcinoma infiltrante y puedan estudiarse los factores pronóstico, como tipo histológico, grado histológico, receptores hormonales, factores de proliferación como Ki 67, sobreexpresión de Her 2, y otros como presencia de necrosis, invasión vascular, infiltrado inflamatorio, y presencia de carcinoma in situ extenso. Son predictores de respuesta completa patológica, alto grado histológico, histología no lobulillar (excepto carcinoma metaplásico), receptor de estrógeno negativo, necrosis tumoral y sobreexpresión de Her 2 (35). En cambio, los tumores de bajo grado y la histología lobulillar tienen una probabilidad muy baja de respuesta al tratamiento.

1.6.4.- Quimioterapia neoadyuvante y recidiva local

Existen también datos que sugieren que las tasas de recidiva local pueden ser superiores en mujeres inicialmente malas candidatas a cirugía conservadora, llevada a cabo después de la QMTN (36). En el estudio NSABP B-18, las tasas de recidiva local en la mama eran significativamente superiores en mujeres inicialmente candidatas a mastectomía, a las que se realizó tumorectomía tras la QMTN (34), esta recidiva local es más frecuente en tumores de > 2 cm postratamiento, múltiples focos residuales, invasión linfovascular y enfermedad ganglionar residual.

Por otra parte, estos datos de mayor índice de recidiva local no se han observado en todos los estudios (37), así como tampoco se ha evidenciado en el metanálisis de 9 estudios randomizados comparando la QMTN con la administración postcirugía. Este mayor porcentaje de recidiva local se observa en pacientes tratados sólo con radioterapia después de la QMTN (38).

1.6.5.- Implicaciones quirúrgicas de la Quimioterapia Neoadyuvante

Al margen de lo que supone el beneficio de la quimioterapia, existen pocos datos de ensayos randomizados respecto al tratamiento locoregional tras la QMTN. Los datos sugieren que las decisiones respecto al tratamiento locoregional deben basarse en la extensión de la enfermedad pretratamiento y la extensión patológica de la enfermedad después de la quimioterapia (39).

Está totalmente aceptado el hecho de que la quimioterapia primaria permite la conservación mamaria en tumores de > 4 cm, pero estos beneficios quedan menos claros en tumores de 2-4 cm, en un estudio de Christy et al en este subgrupo de pacientes el porcentaje de cirugía conservadora después de quimioterapia fue de 66%, mientras que en el grupo de cirugía primaria fue del 57% (40).

Por otra parte, la cirugía post-tratamiento con quimioterapia exige una planificación especial óptima, que incluye estudio cuidadoso con biopsias gruesas, colocación de marcadores quirúrgicos, clips, estudio radiológico pre y postquimioterapia y una planificación correcta de la cirugía en base a la valoración de la respuesta y volumen residual tumoral (26). Es pues, una cirugía que exige una coordinación multidisciplinaria importante.

Además se sabe que la valoración patológica de los márgenes es mucho más difícil. Suele recomendarse realizar una escisión total de la cicatriz post QMTN, incluso hay patólogos que aconsejan la exéresis de toda la cicatriz con márgenes de tejido sano. Se desconoce por completo, en caso de pCR, la significación de cicatriz tumoral en los límites de resección (31). Desde este punto de vista parece que las ventajas quirúrgicas de la QMTN, quedarían en entredicho.

1.6.6.- Valoración clínica de la respuesta

Respecto a la valoración de la respuesta, es recomendable realizarla de manera precoz para monitorizarla, cuantificarla y sobre todo de cara a suspender el tratamiento en caso de no respuesta.

En cuanto a los métodos de valoración de la respuesta, ésta se realiza considerando diferentes aspectos: respuesta clínica, medida mamográfica y ecográfica y más recientemente por Resonancia Nuclear Magnética (RNM), que según algunos estudios es la prueba más sensible en la valoración de la enfermedad residual (41). La resonancia mamaria con contraste y las técnicas de difusión en RNM han mejorado la detección, diagnóstico, monitorización y pronóstico de las lesiones mamarias. Las técnicas de difusión, permiten medir los coeficientes de difusión, que es una medida cuantitativa de la difusión del agua, dando información de la celularidad del tumor, integridad de las membranas y de los cambios inducidos por la QMTN. Las secuencias de difusión ayudan a predecir la respuesta a la QMTN, además tienen una elevada sensibilidad en predecir la respuesta mientras que la RNM con contraste tiene una elevada especificidad. La RNM con contraste presenta una sensibilidad del 68% y una especificidad del 91%, mientras que las técnicas de difusión, sensibilidad del 93% y especificidad 82%. De esta manera estas dos técnicas jugarían un diferente rol en la monitorización de la respuesta de la QMTN (42).

Por otra parte, es importante considerar, de cara a la cirugía posterior a realizar si la RNM es capaz de predecir la enfermedad residual a la QMTN. Los coeficientes de correlación de tumor residual por RNM y el resultado histológico, varían entre 0.21 y 0.98, oscilando alrededor del 0.7 (43). A pesar de estos resultados, se puede producir sobreestimación de la enfermedad residual por parte de la RNM, debido a fenómenos de inflamación reactiva, necrosis, esclerosis, la presencia de lesiones dispersas y carcinoma in situ residual. La sobreestimación puede conllevar el riesgo de cirugías con márgenes amplios con pobres resultados estéticos o mastectomías innecesarias. En cambio, la infraestimación del tumor residual puede deberse a

efectos antivasculares de los taxanos, falta de respuesta inflamatoria y enfermedad residual en forma de nidos tumorales. La infraestimación puede conllevar el riesgo de márgenes afectos en la cirugía posterior (43). Otros factores que pueden influir en la validez de la RNM en la predicción de la respuesta pueden ser el subtipo tumoral. En un estudio de 118 pacientes, Loo et al demostraron que la RNM monitoriza bien la respuesta en tumores triple negativos o Her-2 neu positivos, y no es adecuada en tumores con receptores hormonales positivos (44). Otros factores que pueden influir en la monitorización de la respuesta por parte de RNM es el tipo de agente quimioterápico usado, como la infraestimación observada en regímenes con taxanos o los falsos negativos asociados al uso de drogas antiangiogénicas en tumores Her 2 neu negativos (43).

En cuanto al método para valorar la respuesta clínica-radiológica, los criterios más usados son los RECIST junto con los criterios de respuesta de la OMS (45) (46)

- Respuesta Completa (RC): ausencia de la lesión objeto de estudio.
- Respuesta parcial (RP): reducción de al menos un 30%, de la suma de los diámetros de la lesión principal, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.

Para nuestro estudio, y en base a la práctica clínica habitual de la UFM, esta categoría se dividió en respuesta parcial mayor y menor al 50%, tal y como reconoce la OMS, dada la importancia a la hora de planificar la cirugía posterior.

Se definió como respuesta parcial mayor o igual al 50% (RP>50%), una reducción de la suma de los diámetros de la lesión principal, de al menos el 50%, y como respuesta parcial menor al 50% (RP<50%), cuando dicha reducción fue inferior al 50%, pero superior o igual al 30%.

- Estabilidad (EE): no cumple suficientes criterios para catalogarla de respuesta parcial ni de progresión.
- Progresión (PRO): un aumento de al menos el 20% de la suma de los diámetros de la lesión principal. Además del incremento relativo del

20%, debe existir un incremento absoluto de 5mm en la suma de los diámetros. Además, la nueva aparición de una o varias lesiones, también será considerado progresión.

Respuesta	Definición
RC	Ausencia de lesión
RP > 50 %	Reducción de los diámetros de > 50 %
RP < 50%	Reducción de los diámetros 30-50 %
EE	No criterios de PRO ni RP
PRO	Aumento de > 20%, incremento absoluto de 5 mm. Aparición nuevas lesiones

Tabla 2: Criterios RECIST y OMS de valoración clínico-radiológica de la respuesta (Eisenhauer, 2009) (45) (46).Elaboración propia

1.6.7.- Valoración patológica de la respuesta

El estudio histológico de la pieza quirúrgica se considera el gold standard para determinar la enfermedad residual, esta valoración debe incluir la presencia o ausencia de enfermedad residual, el porcentaje de necrosis, el porcentaje de apoptosis celular, de fibrosis y la multifocalidad y multicentricidad (47). El estudio NSABP 2002 define la respuesta completa patológica, como la ausencia de células tumorales, aunque pueda quedar carcinoma ductal in situ (48).

El estudio anatomopatológico de la pieza postquimioterapia incluye un conjunto de dificultades o retos. A menudo es dificultosa la valoración macroscópica de la enfermedad residual, los tumores se ven pálidos, mal definidos. Muchas veces es posible ver un área edematosa o fibrosa mal delimitada. Todos estos aspectos hacen necesario un mayor número de bloques y un estudio exhaustivo de la preparación (47). Otro aspecto dificultoso, es el estudio de los márgenes de la tumorectomía, especialmente en el caso de enfermedad

residual en parches o con la presencia de varios nidos celulares (patchy residual disease), de tal forma que el tumor no tiene una continuidad, en estos casos se puede utilizar grandes bloques para observar los focos residuales tumorales. Desde el punto de vista microscópico, se visualiza un área fibrosa cicatricial, que es de ayuda para confirmar el lugar del tumor original. Dentro de esta área no existen ductos y lobulillos normales, y puede haber inflamación crónica en parches o en varios focos discontinuos y fibrosis alrededor. La quimioterapia induce cambios celulares que pueden dificultar la interpretación histológica; así, células cancerosas pueden mimetizar histiocitos, se puede alterar el tejido mamario adyacente normal, mostrando atipia con variaciones del tamaño nuclear y de la morfología de las células, que puede ser confundido con carcinoma in situ residual. Además es frecuente la observación de un infiltrado linfocitario.

Por otra parte, a menudo se visualiza una respuesta con varios focos residuales de tumor. En este caso, existen dudas si se debe considerar el tamaño la suma de todos los focos o el foco más grande; aunque, probablemente, si se trata de un solo foco prequimioterapia la enfermedad residual debe considerarse la suma de los focos restantes. Otro efecto de la quimioterapia es la alteración del pleomorfismo celular con aumento de la atipia nuclear y reducción del índice mitótico, hechos que pueden alterar el grado histológico postquimioterapia (47).

El mejor método para valorar la respuesta clínica a la quimioterapia son los criterios de la *International Union Against Cancer* (UICC): RC (ausencia de tumor residual) Respuesta parcial (RP) (reducción del 50% en el producto de los dos diámetros perpendiculares más grandes) o progresión (PD), aumento de > 25% de tamaño tumoral. El resto de lesiones se considera enfermedad estable (ED) (48).

Por otra parte, desde el punto de vista patológico, una manera común de valoración de la respuesta es la siguiente: respuesta completa: no tumor

infiltrante residual (i) o no tumor residual, pero sí in situ (ii). Respuesta parcial a la terapia: enfermedad mínima residual (i) (<10% de tumor residual), evidencia de respuesta, pero tumor residual de 10-50% (ii) o más del 50% de celularidad tumoral residual (iii) comparando con la biopsia con aguja gruesa previa, el resto de lesiones se considera no evidencia de respuesta (47).

1.6.8.- Estudio histológico peroperatorio de la pieza postquimioterapia neoadyuvante.

Para la valoración histológica de las piezas quirúrgicas de QMT neoadyuvante, como en todos los casos de cirugía conservadora, las piezas de resección deben ser identificadas en cuanto a localización (cuadrante) y lateralización. Además, deben ser identificados con hilos de sutura los márgenes de resección, de acuerdo a las normas establecidas en cada centro. Específicamente para los tratamientos neoadyuvantes, es recomendable resumir la información al patólogo del tamaño o tamaños de las lesiones tumorales en cada localización prequimioterapia y cuál es la estimada postquimioterapia, además de la presencia de clips de localización tumoral o de arpones, necesarios sobretudo en caso de piezas de mastectomía, en las que puede ser más dificultoso la localización de las lesiones residuales postquimioterapia. Las piezas deben ser remitidas, siempre que sea posible en fresco, y una vez en el departamento de Anatomía Patológica se marcan con tinta los límites de resección.

La pieza debe ser medida en tres dimensiones y pesada. La técnica de corte de los bloques depende del tamaño del espécimen, y del tamaño de la lesión pre y postquimioterapia. Como norma general, las piezas de escisión local amplia deben ser cortadas a intervalos de 3-5 mm, perpendicular al eje medio-lateral en el plano anterior-posterior o perpendicular al plano anterior-posterior en el eje medio-lateral. En caso de mastectomías las piezas deben ser marcadas por el cirujano, que identificará la parte superior y el inicio de la axila. En estos casos, es todavía más necesario la información del número de focos y su localización.

- Muestreo del espécimen

A pesar de toda la información el muestreo de las piezas de QMTN puede ser difícil. Los tumores se muestran reblandecidos, pálidos y la localización y extensión puede ser dificultosa de realizar macroscópicamente. Los tumores dejan de ser palpables debido a este reblandecimiento del estroma, la calidad de la respuesta desmoplástica y los cambios en hipercelularidad, debido a que la neoadyuvancia reduce la celularidad tumoral y la vascularización (31). La disminución de la celularidad tumoral correlaciona con la respuesta clínica y con el pronóstico (49). Característicamente suele visualizarse una zona central pálida edematosa de fibrosis. Si existen microcalcificaciones asociadas debe realizarse una mamografía de la pieza. El estado de los márgenes puede ser también en estos casos dificultoso y a veces puede ser de ayuda utilizar megablocs para visualizar los focos residuales (50).

- Estudio ganglionar

El estado ganglionar sigue siendo un factor pronóstico independiente de mucha importancia postquimioterapia neoadyuvante. Normalmente, suele existir una correlación entre la respuesta tumoral en la mama y la respuesta ganglionar, aunque a veces esta respuesta puede estar disociada.

Respecto al estudio de los ganglios linfáticos también puede ser más dificultoso detectar la presencia de metástasis ganglionar. Los ganglios son más difícilmente reconocibles debido a la atrofia y fibrosis, por lo que el número de ganglios detectados después de la QMTN es inferior. Es recomendable determinar también la presencia de fibrosis ganglionar, y áreas mixoides o mucinosas que representan remisión tumoral. Algunos autores sugieren que las pacientes con estas áreas de remisión tumoral ganglionar tienen un pronóstico intermedio entre las pacientes con ganglios negativos y las que tienen enfermedad residual en los ganglios axilares (51), aunque el significado pronóstico de la respuesta completa en la mama, en cuanto a mejoría de supervivencia; no está presente en la respuesta completa ganglionar (52).

Los pacientes con micrometástasis después de la QMTN, tienen un pronóstico similar al de las pacientes con macrometástasis y peor al de las pacientes con ganglios negativos, dado que la presencia de micrometástasis ganglionar probablemente representa macrometástasis con una respuesta parcial a la QMTN. Por esto podemos decir que el significado pronóstico de las micrometástasis después de QMTN, no es el mismo que el de pacientes sometidas a cirugía primaria (31).

- Hallazgos microscópicos

Celularidad tumoral: Los tumores típicamente disminuyen la celularidad tumoral después del tratamiento, incluso en casos en los que no se reduce significativamente el tamaño tumoral.

Histología y grado tumoral: La mayoría no suelen cambiar de aspecto histológico, excepto en la pérdida de celularidad, sin embargo algunos tumores pueden parecer de mayor grado y más raramente de grado menor. Los cambios en el grado tumoral se deben al pleomorfismo debido a los cambios postratamiento y no se han relacionado con ningún factor pronóstico. Es bastante frecuente que el componente in situ y los émbolos tumorales (invasión linfovascular) sean relativamente resistentes al tratamiento (31).

Microscópicamente suele visualizarse un área cicatricial central de fibrosis, que es de ayuda para determinar que se ha resecado el área del tumor original. En esta área, no existen lóbulos y ductos normales y puede haber inflamación crónica parcheada dentro o alrededor de la fibrosis. Además, puede existir edema, cambios mucinosos del estroma o incluso áreas de necrosis. Es bastante común la existencia de cambios morfológicos inducidos por la QMT que pueden dificultar la interpretación histológica, así las células tumorales pueden simular macrófagos que pueden también estar presentes, siendo necesario la realización de pruebas de inmunohistoquímica para distinguirlos. Cambios por QMT pueden estar presentes en los ductos y lóbulos adyacentes, con diferentes grados de atipia y variación del tamaño nuclear y morfología que hay que distinguir de carcinoma in situ residual.

- Factores pronóstico postquimioterapia.

La presencia de tumor residual postquimioterapia permanece como gold standard en la evaluación histológica postquimioterapia. Cuando existen varios focos tumorales, existe la duda de si deben ser sumados en su tamaño o debe considerarse el mayor. En general, si se trataba prequimioterapia de un solo foco tumoral, debe considerarse la suma de la dimensión global de todos los focos. Además, suelen estar presentes cambios citológicos en las células tumorales, en forma de mayor pleomorfismo de las mismas, mayor atipia nuclear y disminución del índice mitótico, y de la celularidad del tumor. Todos estos cambios deben ser comparados con el estudio prequimioterapia del mismo.

En cuanto a los otros factores pronóstico, la mayor parte de veces permanecen sin cambios. La mayor parte de los tumores no cambian el grado tumoral, aunque la formación de acinos, túbulos, atipia-pleomorfismo e índice mitótico, pueda ser diferente en algunos tumores. Her 2/ neu raramente cambia después de la QMTN, pero puede disminuir en un grupo de pacientes después del tratamiento con Trastuzumab, se sabe que puede ser debido a la “downregulation” o selección de las células que no expresan Her 2 (31).

Los cambios en el índice de proliferación tumoral Ki 67 también se han postulado para medir la respuesta a la neoadyuvancia, sobretodo en hormonoterapia donde la respuesta completa es menos frecuente (53).

- Cuantificación del grado de respuesta a la QMT neoadyuvante.

Para los tumores postquimioterapia la clasificación clínica del TNM se cualifica de yTNM, y para el pTNM (patológico) postquimioterapia se determina como ypTNM.

Como hemos comentado previamente y de manera pragmática, los hallazgos patológicos postquimioterapia neoadyuvante deben ser reportados de la siguiente manera:

- Respuesta patológica completa
 - (i) no tumor residual
 - (ii) no tumor invasivo residual
- Respuesta parcial
 - (i) Mínima enfermedad residual o casi repuesta completa (< 10 % de tumor residual)
 - (ii) evidencia de respuesta pero entre 10-50 % de tumor restante
 - (iii) > 50 % de celularidad tumoral residual
- No evidencia de respuesta a la terapia

De manera similar en el estudio ganglionar debe ser reportado como:

- No evidencia de enfermedad metastásica y no evidencia de cambios de respuesta en los ganglios linfáticos.
- Ausencia de tumor metastásico pero evidencia de cambios de respuesta como fibrosis.
- Enfermedad metastásica y cambios de respuesta como fibrosis nodal.
- Enfermedad metastásica sin evidencia de cambios de respuesta a la terapia (50).

1.6.9.- Patrones histológicos de respuesta. Justificación del trabajo.

Aunque no existe mucha bibliografía sobre este tema, los años de experiencia con la quimioterapia neoadyuvante han llevado a la observación de que existen tres patrones histológicos de respuesta: respuesta concéntrica, respuesta parcheada o en nidos celulares y respuesta mixta (Figura 8).

Por una parte, hay tumores en los que su regresión tumoral tiene lugar desde la periferia del tumor hasta el centro: respuesta concéntrica, existiendo en estos casos una reducción real del tamaño tumoral. De esta manera cabe suponer, que al reducirse el tamaño tumoral se facilita la conservación mamaria. Esta

reducción del volumen a resecar se produciría también y de manera más acusada en los casos de respuesta completa.

En cambio, otros tumores experimentan una regresión en parches o en nidos tumorales, con varios nidos tumorales aislados residuales que hacen que a pesar de que ha disminuido el tumor residual, el tamaño tumoral y el volumen a resecar no representa ninguna reducción real después de la quimioterapia. Es pertinente pues, la pregunta de si existe alguna variable clínica o patológica que pueda predecir estos tipos de respuesta. Así, podríamos predecir en qué casos se producirá una respuesta concéntrica y en qué casos una respuesta en nidos celulares. Esta predicción permitiría modular las resecciones tumorales y minimizar el riesgo de márgenes afectos, con la posibilidad de necesitar ampliaciones de márgenes y la probabilidad de una futura recidiva local.

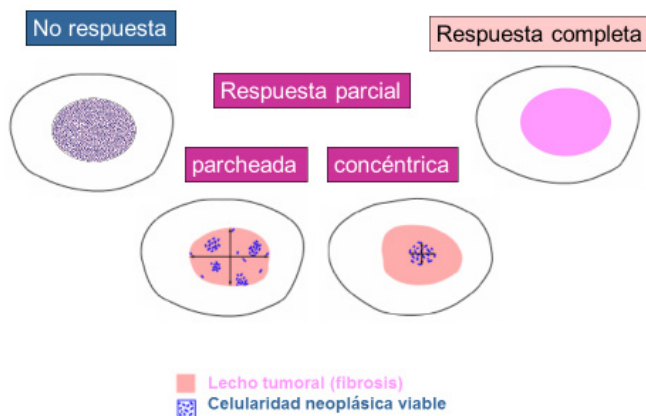


Figura 8: Patrones histológicos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en Cáncer de mama (Symmans, 2003) (59)

Se define el patrón concéntrico como la existencia de un área fibrosa correspondiente a la zona tumoral con un foco central residual de tumor, envuelto por la fibrosis (Figura 9).

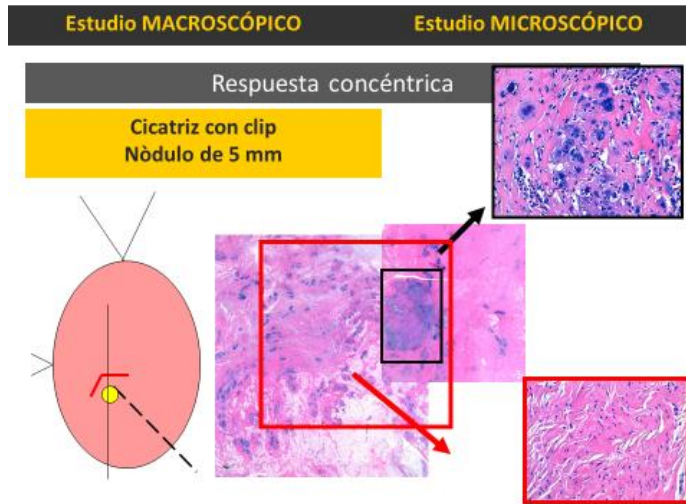


Figura 9: Patrón concéntrico de respuesta a quimioterapia neoadyuvante. Cortesía Dra.Petit. Anatomía Patológica.HUB

La respuesta en nidos celulares (Figura 10) se define cuando dentro del área correspondiente al tumor, se observa fibrosis alternando con nidos celulares que se disponen de forma dispersa mezclados con la fibrosis. Se pueden disponer en forma de células aisladas, pequeños o grandes nidos celulares.

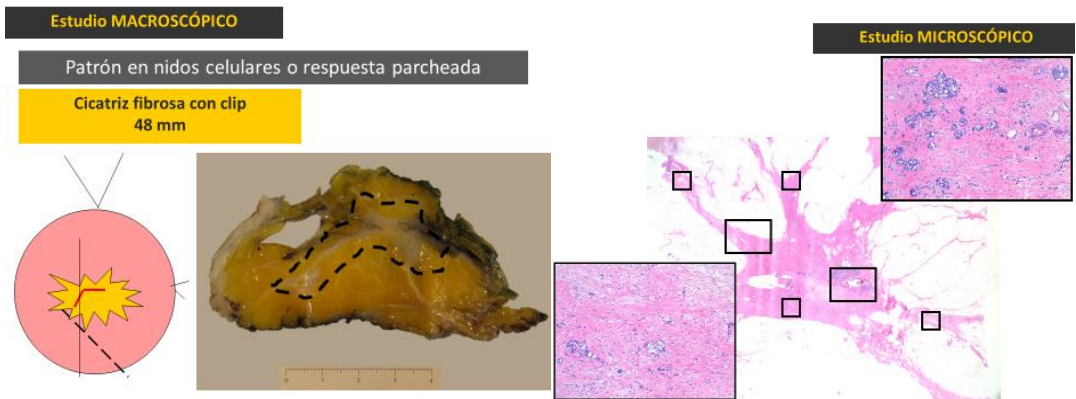


Figura 10: Patrón en nidos celulares de respuesta a quimioterapia neoadyuvante. Cortesía Dra. Soler. Anatomía Patológica.HUB

La respuesta mixta se define cuando por una parte, se observa una zona central con tumor residual con respuesta concéntrica y por otra, en la periferia persisten pequeños focos residuales, o bien tumor residual con nidos persistentes en distribución parcheada en la zona central.

1.6.10.-Concepto de respuesta patológica completa. Métodos histológicos de valoración de la respuesta a neoadyuvancia.

Como hemos comentado y consideraremos en el presente estudio, NSABP 2002 define la respuesta completa patológica (pCR), como la ausencia de células tumorales, aunque pueda quedar carcinoma ductal in situ (48), pero hay que considerar que este concepto no es unánime.

Por una parte, puede considerarse respuesta completa, si se produce en la mama solamente, o si se considera, como parece más adecuado, la respuesta ganglionar, pues la enfermedad ganglionar residual, aporta un significado pronóstico peor (54). Además, lo más común, es que se considera respuesta completa como la ausencia de tumor invasivo. Existe otra definición, no tan aceptada que define la pCR como la ausencia de enfermedad residual, tanto invasiva, como infiltrante. (55)

A pesar de esta falta de unanimidad en su definición, la pCR es un factor pronóstico robusto después de una QMTN.

Existen diferentes sistemas de valoración patológica de la respuesta, en función de la definición de respuesta completa, la valoración de la respuesta ganglionar, el número de categorías utilizadas y el valor de los cambios observados respecto a la biopsia pre QMTN. La mayoría indican una valoración semicuantitativa de la reducción de la celularidad tumoral.

Nombre del sistema	Factores evaluados en la mama	pCR en la mama	Valoración ganglionar	Nº de categorías de respuesta parcial
NSABP B-18 (48)	Cualquier efecto del tratamiento en el Ca infiltrante	No Ca infiltrante	Si	1
Chevallier (56)	Presencia de Ca infiltrante Presencia de fibrosis	No Ca infiltrante ni in situ	Si	1
Sataloff (57)	Presencia de Ca infiltrante Presencia de fibrosis	Efecto terapéutico casi total	Si	2
Miller-Payne (58)	Presencia de Ca infiltrante Celularidad	No Ca infiltrante	No	3
RCB Symmans (59)	Tamaño del lecho tumoral Celularidad	No Ca infiltrante	Si	2
AJCC (60)	Tamaño del Ca infiltrante	No Ca infiltrante	Si	Hasta 4

Tabla 3: Sistema de clasificación de la respuesta patológica tumoral a la QMTN.
Fuente: (diversas, ver artículos en tablas).Elaboración propia.

La importancia de la cuantificación del grado de respuesta radica en que, la mayoría de sistemas la cuantificación de la respuesta correlaciona con la supervivencia.

Comparación de Sistemas de Clasificación de la respuesta y pronóstico (outcome)

Nombre Del sistema	Nº pacientes	Tipo de tratamiento	pCR, %	Pronóstico supervivencia	Fuente
NSABP B-18	1234	AC	20	OS, DFS	Fisher et al, 2002 (48)
Chevallier	45	FEC-HD (ca Inflamatorio)	26	OS, DFS (Clase 1 y 2 versus 3 y 4)	Chevallier et al 1993 (56)
Sataloff	36	CAF	28	DRFS para T-A vs otras categorías	Sataloff et al 1995 (57)
Miller-Payne	176	CA, Vincristina	14	OS, DFS	Ogton et al, 2003 (58)
RCB	432	FAC T/FAC	16	DRFS	Symmans et al, 2007 (59)
AJCC	132	2 estudios A—CMF AC—T+ Trastuzumab	17	OS, DFS	Carey et al, 2005 (41)

Tabla 4: Sistemas de clasificación y supervivencia. Fuente: (Sahoo, 2009) (31).Elaboración propia.

pCR: Respuesta completa patológica; NSABP: National Surgical Breast and Bowel Project; AC: Adriamicina y ciclofosfamida; OS: Overall survival, DFS: Disease-free survival; CA Ciclofosfamida y adriamicina, FEC-HD: Fluouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (alta dosis), CAP: ciclofosfamida, adriamicina y fluouracilo, DRFS: distant relapse free survival, AJCC: American joint comité of cancer, A: Adriamicina, CMF:ciclofosfamida, metotrexate y fluouracilo

Sistema del AJCC (sexta edición)

Consiste en una estadificación postratamiento. Los tumores son catalogados como T y N, los ganglios añadiendo el prefijo y. Mantiene una información pronóstica, sobretodo del tamaño tumoral y el estado ganglionar, pero después de la QMTN, lo cual puede ofrecer ciertas dificultades (60). Carey et al, define el tamaño tumoral en caso de respuesta en forma de nidos tumorales como la

distancia entre estos, a no ser que el tumor fuera claramente multicéntrico. De esta manera, este sistema puede equiparar grandes tumores con nudos tumorales dispersos. Tampoco incluye cambios en celularidad, no considera la invasión tumoral, de esta manera el estadio no da por sí mismo idea de la respuesta al tratamiento.

NSABP-18 (National Surgical Breast and Bowel Project)

Es el sistema usado en uno de los más grandes estudios de QMTN (48). Existen tres categorías de respuesta con una sola categoría de respuesta parcial. Respuesta parcial se define como la presencia de tumor invasivo disperso. Los ganglios linfáticos se estudian separadamente.

Sistema Miller y Payne

La respuesta se divide en 5 grados, en función de la celularidad antes y después del tratamiento (58) y correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Un grado 4 (casi pCR) tiene peor pronóstico que pCR (grado 5). No estudia los ganglios axilares, ni la invasión vascular.

Grado	Definición
1	Sin cambios o cambios mínimos en la celularidad global.(pNR)
2	Mínima disminución de la celularidad de <30%. (pPR)
3	Reducción de células tumorales entre 30-90%. (pPR)
4	Marcada disminución de la celularidad. Reducción de células tumorales >90%. (casi pPR)
5	Ausencia de Ca infiltrante, estroma fibroelastótico, macrófagos. Puede persistir Ca in situ. (pCR)

Tabla 5: Clasificación de Miller y Payne. Fuente: (Sahoo, 2009) (31). Elaboración propia.
 pCR: Respuesta completa patológica, pPR: Respuesta parcial patológica pNR No respuesta patológica.

Sistema Chevallier

Se estudió en 45 pacientes con carcinoma inflamatorio, dividiendo en 4 grupos, con un grupo con respuesta parcial (56). En este sistema se diferencia la presencia de carcinoma in situ residual, de los casos de no carcinoma residual, y para los análisis de supervivencia la respuesta parcial se estudió con la no respuesta.

Categorías	Definición
Clase 1	Desaparición de todo el tumor (pCR)
Clase 2	Presencia de Ca in situ, sin tumor infiltrante y sin afectación ganglionar (pCR)
Clase 3	Presencia de Ca infiltrante, asociado a fibrosis, alteraciones estromales (pPR)
Clase 4	Presencia de Ca infiltrante, con escasa o nula fibrosis. Pocas modificaciones en el estroma celular (pNR)

Tabla 6: Clasificación de Chevallier. Fuente: (Sahoo, 2009 (31). Elaboración propia. pCR: Respuesta completa patológica, pPR: Respuesta parcial patológica pNR No respuesta patológica.

Sistema Sataloff

Estudia el carcinoma primario en la mama y en los ganglios. La categoría pCR (llamada T-A) incluye un casi total efecto terapéutico, implicando que pueden quedar pequeños focos de tumor residual invasivo. Hay dos categorías de respuesta parcial. No incluye la invasión vascular. En este estudio se observó que pacientes T-A tenían una mejor supervivencia que en las otras 3 categorías de respuesta (57).

Tumor	Definición	Ganglios	Definición
T-A	Efecto terapéutico total o casi total (<5% células tumorales) pCR	N-A	Evidencia de efecto, no metástasis
T-B	>50% de efecto terapéutico (p PR)	N-B	No metástasis ni efecto terapéutico
T-C	<50% efecto terapéutico, pero evidencia de efecto (pPR)	N-C	Evidencia de efecto terapéutico, pero metástasis
T-D	No efecto terapéutico (pNR)	N-D	Enfermedad tumoral viable, no efecto terapéutico

Tabla 7: Clasificación de Sataloff. Fuente: (Sahoo, 2009) (31). Elaboración propia. pCR: Respuesta completa patológica, pPR: Respuesta parcial patológica pNR No respuesta patológica.

Sistema RCB (Residual Cancer Burden)

Se estudiaron, 382 pacientes con dos diferentes tratamientos (59). Utiliza, las células carcinomatosas distribuidas en el lecho tumoral, el número de ganglios con metástasis y el tamaño de la metástasis más grande, con el uso de una fórmula distingue 4 categorías (RCB-0- RCB III). Existe una página web del MD Anderson para calcularla.

	Definición
RCB-0	No carcinoma en mama o en los ganglios (pCR)
RCB-1	Respuesta parcial (pPR)
RCB-2	Respuesta parcial (pPR)
RCB-3	Quimioresistencia (pNR)

Tabla 8: Clasificación RCB Residual Cancer Burden. Fuente: (Sahoo, 2009) (31). Elaboración propia. pCR: Respuesta completa patológica, pPR: Respuesta parcial patológica pNR No respuesta patológica.



2. Hipótesis

2. Hipótesis

2.1.- Hipótesis principal

Existen variables clínicas e histológicas que determinan el patrón histológico de respuesta (completa, concéntrica, en nidos celulares y mixta) a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama que, consecuentemente, permite y/o facilita la conservación mamaria.

2.1.- Hipótesis secundaria

- Existen distintos patrones histológicos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante.
- Existen parámetros clínicos e histológicos que permiten predecir el patrón de respuesta a quimioterapia neoadyuvante.
- El patrón de respuesta a quimioterapia neoadyuvante condiciona el porcentaje de cirugía conservadora y cambios en la técnica quirúrgica.
- Existe una reducción del volumen tumoral postquimioterapia (*dowstaging*) y una correlación entre el volumen oncológico teórico postquimioterapia y el volumen oncológico quirúrgico que facilita la cirugía conservadora, condicionado por el patrón de respuesta.
- El patrón de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante condiciona la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

3. Objetivos

3. Objetivos

3.1.- Objetivo principal

Determinar qué variables clínicas e histológicas determinan el tipo de respuesta a quimioterapia neoadyuvante que favorece y/o permite la conservación mamaria, en mujeres con cáncer de mama.

3.2.- Objetivos secundarios

-Analizar los patrones histológicos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama.

-Definir los parámetros clínicos e histológicos de predicción del tipo de respuesta a quimioterapia (respuesta completa, respuesta concéntrica o en un único volumen, respuesta en nidos o en diferentes focos tumorales y la mixta).

-Valorar el porcentaje de cirugía conservadora y los cambios en la técnica quirúrgica derivados del patrón de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

-Calcular la reducción del volumen tumoral postquimioterapia (*dowstaging*) y la correlación entre el volumen oncológico teórico postquimioterapia y el volumen oncológico quirúrgico respecto a los distintos patrones de respuesta.

-Valorar si el patrón de respuesta a quimioterapia neoadyuvante impacta en la supervivencia de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante.



4. Material y métodos

4. Material y métodos

4.1.- Diseño del estudio

-Estudio observacional retrospectivo, descriptivo e inferencial para categorizar las variables objeto del estudio.

4.2.- Muestra y selección de la muestra

Todas las pacientes con cáncer de mama a las cuales se ha indicado una Quimioterapia Neoadyuvante, de acuerdo al protocolo de la Unidad Funcional de mama del Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) y Institut Català d'Oncologia (ICO) (Anexo 1) entre Febrero de 2010 y Octubre de 2013, y cuya cirugía posterior y estudio anatomopatológico se ha realizado en el HUB.

4.3.- Criterios de inclusión

- Pacientes con QMTN de acuerdo con el protocolo (Anexo1).
- Cirugía realizada en el Hospital Universitari de Bellvitge.
- Estudio patológico en el Hospital Universitari de Bellvitge.

4.4.- Criterios de exclusión

- Interrupción del tratamiento quimioterápico per motivos diferentes a la progresión tumoral.
- No cirugía o realizada en otro centro.

4.5.- Variables a estudio: variable continua (VC) o variable categórica (VCAT).

4.5.1.- Variables clínicas:

- Edad de la paciente (VC).
- Antecedentes familiares de cáncer de mama. (VC).
- Estado pre o postmenopáusico (VCAT). Menopausia: Ausencia total de menstruación de > 1 año.
- Tipo de lesión radiográfica (VCAT). Nódulo, microcalcificaciones, patrón distorsionante, nódulo y microcalcificaciones, otros.
- Multifocalidad (VCAT). Sí o no. Existencia de más de un foco tumoral en el mismo cuadrante.
- Multicentricidad (VCAT). Sí o no. Existencia de más de un foco tumoral en otro cuadrante.
- Estadiaje y TNM. (VCAT) (Anexo 2).
- Tamaño tumoral mamográfico prequimioterapia (VC). Diámetros mayores del tumor en la mamografía (mm), previo a QMTN.
- Tamaño tumoral en la RNM prequimioterapia (VC). Diámetros mayores del tumor (en mm) en la RNM, previo a QMTN.
- Volumen oncológico teórico prequimioterapia. Volumen teórico que representa el diseño teórico quirúrgico prequimioterapia (VC). Calculamos el volumen de una elipse, de acuerdo a la fórmula matemática: $V = \frac{4}{3} \pi (a + 10)(b + 10)(c + 10)$. Siendo a, b y c las medidas de la RNM prequimioterapia y 10 mm el margen considerado.
- Tamaño tumoral mamográfico postquimioterapia (VC). Diámetros mayores del tumor (mm) en la mamografía, al finalizar la QMTN.
- Tamaño tumoral en la RNM postquimioterapia (VC). Diámetros mayores del tumor en la RNM, al finalizar la QMTN.
- Respuesta clínico-radiológica (VCAT). RC (Respuesta completa): no tumor infiltrante visible ni palpable, RP (Respuesta parcial) >50 % diferencia de >50 % en los diámetros tumorales, EE (Enfermedad estable): diferencia de

< 50 %, PRO (progresión), aumento de la medida de los diámetros tumorales.

- Volumen oncológico teórico postquimioterapia. Volumen teórico que representa el diseño teórico quirúrgico postquimioterapia (VC). Calculamos el volumen de una elipse, de acuerdo a la fórmula matemática: $V = \frac{4}{3} \pi (a + 10)(b + 10)(c + 10)$. Siendo a, b y c las medidas de la RNM postquimioterapia y 10 mm el margen considerado.

4.5.2.- Variables histológicas:

- Tipo histológico (VCAT). Según clasificación de la OMS. (Anexo 3)
- Grado histológico (VCAT) G1 G2 G3. Según la clasificación de Nottingham (Anexo 4).
- Receptores de estrógenos (VCAT) <10 % ≥10 %
A pesar que la guía del American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el College of American Pathologist (CAP) recomienda desde 2010 establecer el punto de corte para diferenciar entre “positivo” y “negativo” en el 1%, en el estudio utilizaremos el porcentaje mayor o igual al 10 % como receptor de estrógeno positivo. San Gallen 2015 (13) comenta que el grupo de 1 al 10 % puede resultar controvertido debido a que la probabilidad de respuesta a tratamiento hormonal es baja y debe valorarse correctamente el beneficio-riesgo de un tratamiento hormonal.
Por este motivo hemos categorizado el grupo en < o ≥ 10%
- Receptores progestágenos (VCAT) < 20% y ≥20%. Sant Gallen 2015 (13).
- Ki-67 (VCAT) <20 % o ≥ 20 %.San Gallen 2015 (13).
- Sobreexpresión de Her-2-neu. (VCAT). Positivo y negativo según la Guía ASCO medido como el Anticuerpo policlonal DAKO, el ++ se confirma con FISH (Anexo 5).
- Necrosis tumoral (VCAT): Si o No
- Infiltrado inflamatorio (VCAT): Si (> 10 % de linfocitos en el estroma tumoral). No (< 10 %).

- Carcinoma in situ asociado (VCAT) No, Focal, Extenso (> 25% de células tumorales)
- Estadaje postquimioterapia ypTNM (Anexo 2).
- Cuantificación histológica de la respuesta: NSABP-18, Miller y Payne, Sataloff.
- Necrosis tumoral (VCAT): Si o No
- Estado de los márgenes (VCAT). Libres >10 mm, cercanos 2-9 mm, afectos < 2 mm. De acuerdo con el protocolo vigente de la UFM.
- Tamaño microscópico postquimioterapia en mm (VC). Tamaño del tumoral residual postquimioterapia. (De acuerdo con recomendaciones, suma en caso de diferentes nidos celulares).
- Patrón histológico de respuesta a QMTN. (VCAT). Patrón concéntrico: reducción en un único volumen. Patrón en nidos celulares y Patrón mixto (Página 31).
- Tipos de células viables: Individuales, pequeños nidos separados, grandes nidos tumorales, áreas difusa o mixta.
- Volumen oncológico quirúrgico (VC) Volumen calculado a partir de las medidas de la pieza quirúrgica, calculando el volumen como el de una elipse, según la misma fórmula aplicada a los volúmenes teóricos. $V=4/3 \pi a \times b \times c$, siendo a, b y c las tres medidas de la pieza quirúrgica. A este volumen, en caso de existir, se sumaran los volúmenes de las ampliaciones de los márgenes.
- Cambios en la técnica quirúrgica: Clip (VCAT). Sí o no. Marcaje prequirúrgico (VCAT). Sí o no Tipo (arpón o ROLL).Radiológica (VCAT). Sí o no. Cirugía plástica (si/no)

4.5.3.-Variables de tratamiento:

- Tipo de tratamiento quimioterápico, esquema que incluye antraciclinas y taxanos y en caso de Her 2 positivo Trastuzumab neoadyuvante y adyuvante hasta completar 1 año (Anexo 1).
- Cirugía realizada (VCAT). Tumorectomía, Cuadrantectomía, hemimastectomía, mastectomía.
- Necesidad de ampliación de márgenes intraoperatoria (VCAT). Si o no. Indicación peroperatoria de ampliación de márgenes por indicación del patólogo por márgenes afectos en la cirugía inicial.
- Número de márgenes ampliados intraoperatoriamente (VC).
- Necesidad de rescisión (VCAT). Sí o no. Indicación de ampliación de márgenes por márgenes afectos en la primera cirugía.
- Indicación de cirugía radical por márgenes afectos (VCAT). Si o no.
- Indicación de sobreimpresión (BOOST) en el tratamiento con radioterapia complementaria (VCAT). Sí o no. Indicado si hay algún margen de < 10 mm.

4.6.- Procedimiento

Se puede estructurar el estudio en tres partes:

- Estudio retrospectivo (Variables clínicas, de tratamiento, histológicas asistenciales, volúmenes quirúrgicos).
- Revisión de todos los casos por un mismo patólogo para categorizar la variable principal, patrón de respuesta.
- Seguimiento oncológico para elaboración de curvas de supervivencia

4.7.- Análisis de datos

Los datos han sido almacenados en una base de datos en ACCES para su posterior explotación. Antes del análisis se ha realizado una limpieza de datos. El análisis de los datos se ha efectuado mediante el paquete estadístico SPSS-21. La descripción de las pacientes incluidas se ha realizado dependiendo del tipo de variable.

Para las variables categóricas o dicotómicas se han calculado las frecuencias absolutas y relativas más un intervalo de confianza del 95%. Las variables continuas se han descrito mediante el cálculo de un valor central, media o mediana y el rango de valores o intervalo de confianza del 95% correspondiente.

Para las comparaciones entre las variables cualitativas hemos utilizado la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher dependiendo del caso. Para las comparaciones de variables continuas no relacionadas, se ha utilizado el test T-Student o la U de MannWhitney. Y para las comparaciones de variables continuas relacionadas o apareadas, el test T-Student de datos apareados o test de Wilcoxon de los rangos con signos.

El análisis de factores predictivos de respuesta se ha analizado mediante regresión logística. En el análisis univariado se ha calculado la *Odds Ratio* (OR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95%. En el análisis multivariado, en el cual se busca el mejor modelo, se ha utilizado una probabilidad de entrada en el modelo de 0.05 y de salida de 0.1. En este análisis también se ha calculado el OR y su intervalo de confianza al 95%.

La supervivencia global la hemos definido como el tiempo que transcurre entre la fecha de la cirugía y la muerte o el último seguimiento, considerando evento a los pacientes que hayan fallecido por cualquier causa.

Los datos de supervivencia global se han descrito utilizando el método de Kaplan-Meier para la realización de curvas y el método actuarial para el cálculo de la supervivencia a 3 años y el intervalo de confianza al 95% correspondiente. Para la comparación de las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Log-Rang. Todas las comparaciones entre grupos se han realizado mediante test a dos colas y con un nivel de significación del 5%.

4.8.- Permisos

Dado que es estudio no supone ningún cambio de protocolo asistencial no hemos considerado oportuno ningún consentimiento informado. Hemos garantizando en todo momento la protección de datos.

5. Resultados

5. Resultados

5.1.- Características clínicas de las pacientes.

Se incluyen en el estudio un total de 177 cánceres de mama que corresponden a 173 pacientes, al tratarse 4 de casos de cáncer de mama bilateral. Estas pacientes fueron sometidas a un protocolo de QMT neoadyuvante en la UFM del HUB-ICO e intervenidas en el HUB entre 1 febrero de 2010 y Octubre de 2013.

Edad	Años
Media	51
Mediana	50
Estatus menopáusico	N/%
Premenopausia	96 (54.2 %)
Postmenopausia	81 (45.8%)
Antecedentes familiares	
Si	34 (19.2%)
No	143 (80.8%)
Motivo de Consulta	
Autopalpación	150 (84.7%)
Mamografía	22 (12.4%)
Exploración médica	5 (2.9%)
Lateralización lesión	
Derecha	87 (49.2%)
Izquierda	86 (48.5)
Bilateral sincrónico	4 (2.3%)
Tipo de lesión	
Unifocal	126 (71.2%)
Bifocal	30 (16.9%)
Multicéntrico	21 (11.9%)
Tipo de lesión radiográfica	
Nódulo	128 (72.7%)
microcalcificaciones	5 (2.8%)
Distorsión	7 (4.0%)
Nódulo + Micros	36 (20.5%)

La mediana de edad es de 50 (23-78). Respecto al estatus menopáusico el 54.2% son premenopáusicas. 19.2 % tienen antecedentes familiares de primer grado.

El motivo de consulta, en el 84.7 % de los casos es la autopalpación de un nódulo de mama, 12.4 % se diagnosticaron por mamografía y 2.8% por una exploración médica.

La lateralización del tumor, 49.2 % es derecha, 48.6% izquierda y 2.3 % cáncer bilateral sincrónico. En cuanto al tipo de lesión, es unifocal en el 71.2 %, bifocal 16.9 % y multicéntrica en el 11.9% (Tabla 9).

Tabla 9: Características de las pacientes (I)

El tipo de lesión radiográfica más frecuente es el nódulo 92.7% y nódulo más microcalcificaciones 20.3 %. Las microcalcificaciones representan solo el 2.8%.

El tamaño tumoral clínico es de T1: 5.1 %, T2: 61.6%, T3: 20.3 %, T4a-b-c: 10.2 % y T4d: 2.8%.

El estado ganglionar prequimioterapia, es de N0: 31.1 %, N1: 54.2 %, N2: 10.2 % N3: 3.4 %. En cuanto a la distribución por Estadios, son los más frecuentes IIB: 35%, IIA: 27.1% IIIA: 20.9% (Tabla 10). Considerando el cáncer localmente avanzado como los T4 y N2, el porcentaje de casos de cáncer localmente avanzado es del 35.8%, siendo el 64,2 % de los casos, cáncer de mama en estadio inicial.

cT (pre QMTN)	
T1	9 (5.1%)
T2	109 (61.6%)
T3	36 (20.3%)
T4a	1 (0.6%)
T4b	15 (8.5%)
T4c	2 (1.1%)
T4d	5 (2.8%)
cN pre QMT	
N0	55 (31.1%)
N1	96 (54.2%)
N2	13 (10.2%)
N3	6 (3.4%)
Nx	2 (1.1%)
Estadios	
I	2 (1.1%)
Ila	48 (27.1%)
Ilb	62 (35 %)
IIla	37 (20.9%)
IIlb	21 (11,4 %)
IIlc	6 (4.5%)
IV	0

Tabla 10: Características de las pacientes (II)

5.2.- Características de los tumores prequimioterapia neoadyuvante (BAG)

Histología	
Carcinoma Ductal infiltrante	164 (92.7%)
Carcinoma Lobulillar infiltrante	7 (4.0%)
Otros	6 (3.3%)
Grado tumoral	
G1	12 (6.8%)
G2	58 (33%)
G3	106(60.2%)
Necrosis tumoral	
Si	47 (29.6%)
No	112 (70.4%)
Infiltrado Inflamatorio	
Si	69 (45.1%)
No	84 (54.9%)
Invasión vascular	
Si	25(15.7%)
No	134 (84.3%)
Carcinoma in situ	
No	122 (78.7%)
Focal (< 25%)	24 (15.5%)
Extenso (≥ 25%)	9 (5.8%)

El 92.7 % de los tumores son de tipo no especial, ductal infiltrante, y solo el 4% son de histología lobulillar. El grado histológico G3 es el más frecuente de la serie (60.2%), G2 (33%) y G1 (6.8%).

Respecto a otros factores valorados en la biopsia con aguja gruesa preQMTN como la necrosis tumoral, factor relacionado con la respuesta del tumor a la QMTN, está presente en el 29.6%. Otros parámetros como el infiltrado inflamatorio, ha sido valorado como presente en el 45.1% y la invasión vascular del tumor, en el 15.7 %.La presencia de carcinoma in situ focal es

Tabla 11: Características de los tumores (I) del 15.5% y extenso (≥ 25%) del 5.8% (Tabla11).

En cuanto al resto de factores pronóstico, hemos considerado agrupar a las pacientes en > o < 10 % de receptor de estrógenos. Según esta división, tumores con receptores hormonales <10 % representan el 17.34 %. El 84.2% de los tumores tienen un índice de proliferación de ≥ 20 %. Por último, respecto a Her 2, el 34.5% de los tumores en la BAG tenían Her 2 sobreexpresado (Tabla 12).

Receptor Estrógenos	
≥ o igual a 10 %	91 (82.7%)
< 10 %	19 (17.3%)
Receptor progesterona	
≥ 20 %	34(32.4%)
< 20 %	71(67.6%)
Ki 67	
≥ 20 %	134 (84.2%)
< 20 %	25 (15.8%)
Her 2 neu	
Sobreexpresado	60 (34.5%)
No sobreexpresado	118 (65.5%)

Tabla 12: Características de los tumores (II)

Hemos considerado estos grupos dado que según la última clasificación de Sant Gallen (13), el receptor de progesterona \leq del 20 % y el marcador de proliferación Ki 67 \geq o \leq del 20 %, se utilizan como parámetros inmunohistoquímicos para establecer los tipos subrogados.

Respecto a los tipos subrogados, el subtipo más frecuente es el Triple negativo (30.7%), seguido del Luminal B Her 2 negativo like (26.2%), Her 2 positivo (17.7%), Luminal B Her 2 positivo like (16.4%) y menos frecuentes los tumores Luminal A like (9.0 %). Globalmente los tumores que expresan Her 2 representan el 34.1% (Figura 11).

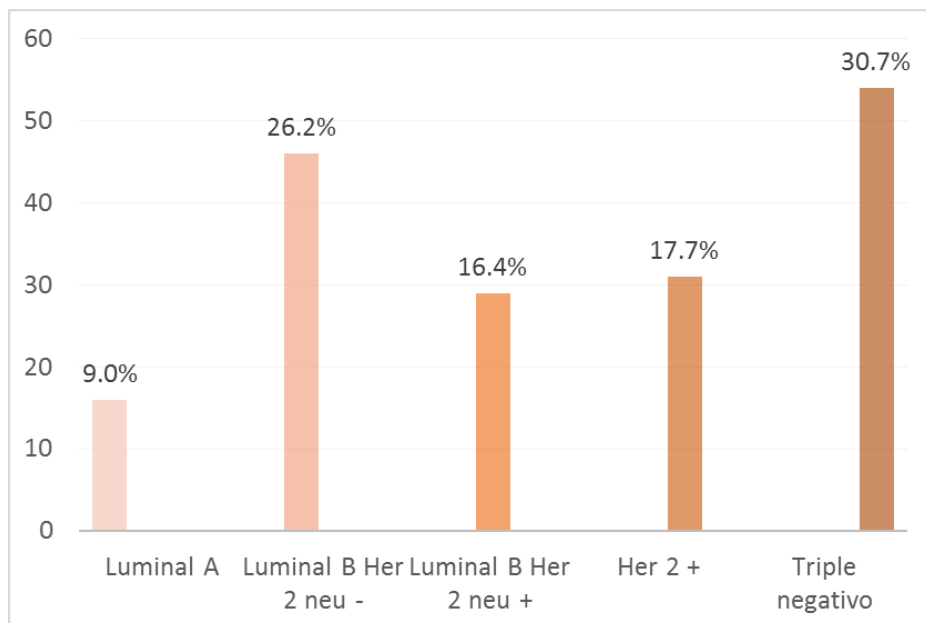


Figura 11: Tipos moleculares subrogados

5.3.- Respuesta clínico-radiológica.

En cuanto a la valoración de la respuesta clínica al finalizar la QMTN, el 45.5 % de los casos han experimentado una RP > 50 %, mientras que el porcentaje de respuestas completas clínicas es del 28.2%. La progresión y enfermedad estable es poco frecuente y el resto son RP<50%

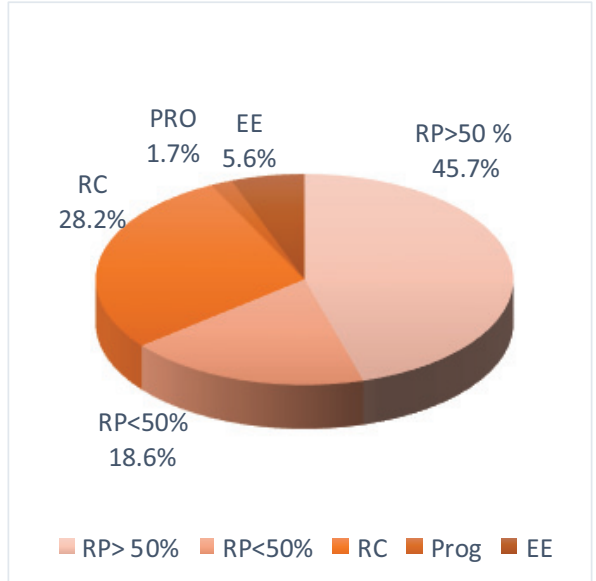


Figura 12: Respuesta clínica

5.4.- Infraestadiaje (“Downstaging”) del tamaño tumoral clínico.

El tamaño tumoral prequimioterapia medido por RNM, que es el método que mejor se ajusta al diámetro tumoral, presenta una mediana de 37.5 mm, entre (6-130 mm) y una media de 41.9 mm. Postquimioterapia el tamaño tumoral presenta una mediana de 9 mm entre (0-73 mm) y una media de 13.43 mm.

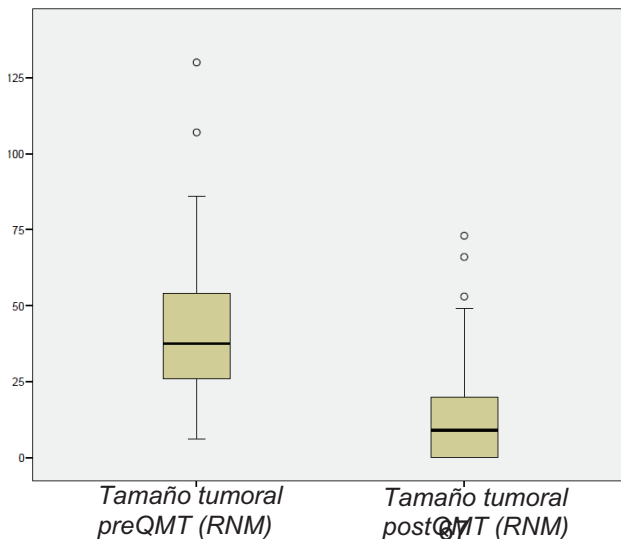


Figura 13: Tamaño tumoral clínico pre y postquimioterapia neoadyuvante

De esta manera, calculando la división del tamaño tumoral postquimioterapia por el tamaño tumoral prequimioterapia, podemos calcular que la reducción de la mediana del tamaño tumoral por el efecto de la quimioterapia es del 75%.

5.5.- Cirugía postquimioterapia neoadyuvante.

Considerando globalmente todas las técnicas de cirugía conservadora, la conservación mamaria tras QMTN presenta un porcentaje del 67.3%. El porcentaje de multifocalidad (varios tumores en un mismo cuadrante) radiológica es del 16.9% y de multicentricidad (varios tumores en diferentes cuadrantes) de 11.9 %.

Desglosando por técnicas de conservación: tumorectomía 47.5%, cuadrantectomía 13%, hemimastectomía 6.8%. Diferentes tipos de técnicas de cirugía plástica se han asociado a la cirugía para permitir una cirugía conservadora con buen resultado estético, en el 72.3% de los casos. La asociación de técnicas de cirugía plástica asociadas a la conservación mamaria es del 62.5% (Figura 13). La asociación de cirugía plástica a mastectomía es del 82.8%.

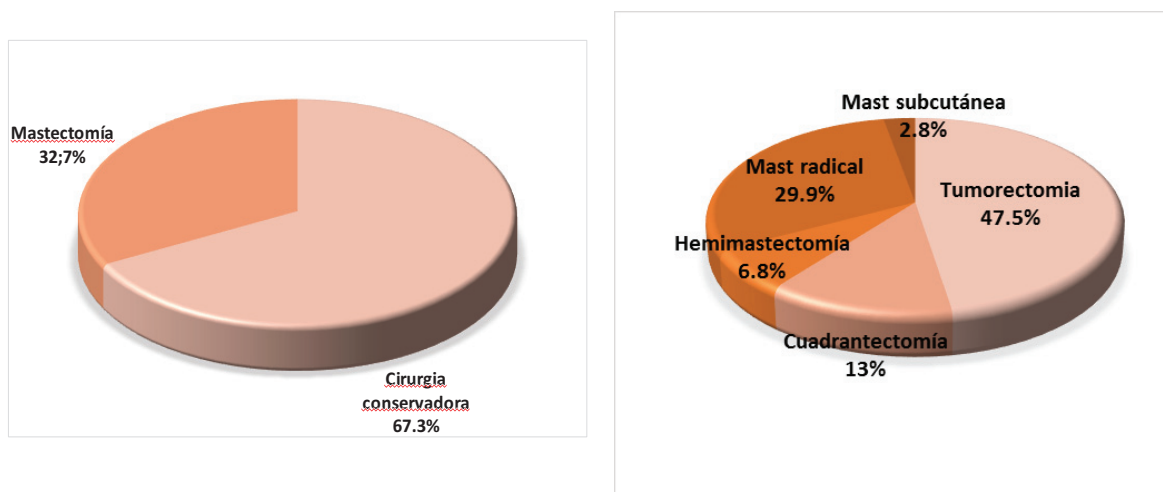


Figura 13: Técnicas quirúrgicas

Por lo que se refiere a la cirugía axilar, si es un N0 clínico, de acuerdo al protocolo de la UFM vigente en el periodo del estudio, se realiza un ganglio centinela prequimioterapia. Si el estadiaje preQMTN es pN0 o pN1mi (GC) no se realiza posteriormente linfadenectomía axilar. Si el ganglio centinela está afecto a partir de macrometástasis (> 2mm), se lleva a cabo una linfadenectomía axilar. De igual forma, se realiza linfadenectomía axilar si la paciente se estadiaja como N1 clínico con confirmación citológica de positividad del ganglio. La conservación axilar mediante técnica del ganglio centinela es del 23.2% (Figura 14).

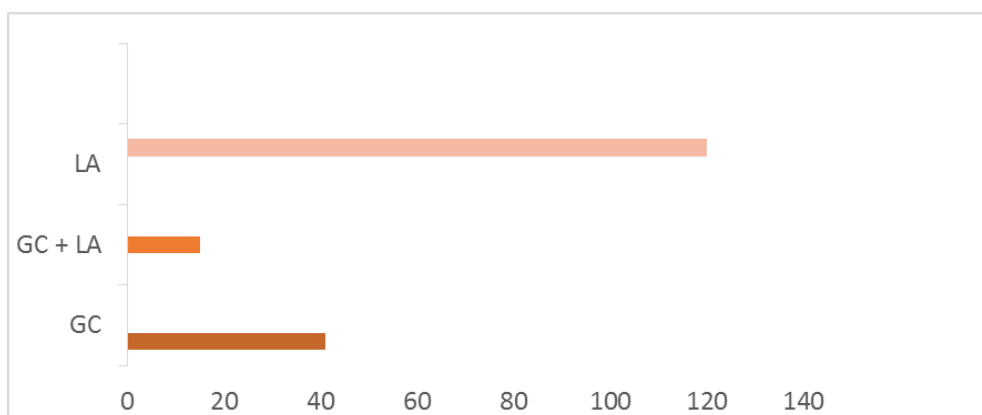


Figura 14: Estadiaje axilar. LA: Linfadenectomía axilar. GC: Ganglio Centinela

5.6.- Características histológicas de los tumores postquimioterapia.

Respecto a las características de los tumores postquimioterapia, podemos evidenciar debido a los cambios postquimioterapia, una discreta variación de los factores pronóstico del tumor, una disminución del porcentaje de tumores G3 y una disminución del porcentaje de sobreexpresión de Her 2 neu. En cambio, otros parámetros como la invasión vascular no experimentan en esta serie cambios significativos.

Histología	
Carcinoma Ductal infiltrante	164 (92.7%)
Carcinoma Lobulillar infiltrante	7 (4.0%)
Otros	6 3,3%
Grado tumoral	
G1	17 (14.8%)
G2	55 (47.8%)
G3	43 (37.4%)
Permeación vascular-linfática	
Si	30 (16.9%)
No	147 (83.1%)
Receptor de estrógenos	
≥10 %	69 (60%)
<10%	46 (40%)
Invasión vascular	
Si	30(16.9%)
No	147 (83.1%)
Her 2 neu	
Sobreexpresado	26 (23.2%)
No sobreexpresado	86(76.8%)
Ca intraductal	
No	127 (71.8%)
Si	50 (28.2%)
Receptor de Progesterona	
≥20%	78 (67.2%)
<20	38 (32.8%)

Tabla 13: Características de los tumores postQMTN

5.7.- Tamaño tumoral patológico, cambios postquimioterapia y estado de los márgenes.

La mediana del tamaño tumoral patológico postquimioterapia neoadyuvante es de 22 mm entre (0-155 mm) y una media de 28.59 mm.

En cuanto al porcentaje de fibrosis postquimioterapia, la media es de 70.6% y la mediana es del 80%, considerando grupos de 0-25% (11.3%), de 26-50% (19.8%), de 51-89 (21.5%), de 90-99% (18.6%), de 100% (25.4%).

De acuerdo a la definición vigente de márgenes libres en el momento del estudio, hemos considerado adecuado la diferenciación en tres grupos, en

cuanto a la distancia del tumor al margen, libres cuando fueron de > 10 mm, próximos de 1 a 9 mm, y afectados de < 1 mm. La distribución de los grupos puede observarse en la tabla siguiente.

Distancia al margen	n/%
>10 mm	124 (73.2%)
1-9 mm	18 (10.9%)
< 1 mm	27 (15.9%)

Tabla 14: Distancia del tumor al margen

5.8.- Estadificación patológica post QMTN

La tasa de respuesta patológica completa incluyendo el carcinoma in situ residual en mama y la respuesta axilar, es decir ypT0ypN0, ypT0ypN0(i+), ypTisypN0, ypTisypN0(i+) es del 25.5%.

Si comparamos en TNM, con el ypTNM evidentemente se observa la disminución del estadio por efecto de la QMT neoadyuvante.

Después de la QMT, aparecen pacientes en estadio 0, aumentan el porcentaje de pacientes en estadio I del 1.1% al 32% postneoadyuvancia, disminuyendo en cambio el porcentaje de pacientes en estadio IIIb (no existen tumores T4)

Tabla 15: Estadificación patológica post QMTN, ypTNM

ypT (post QMTN)	
ypT0	28 (15.8%)
ypT1mic	5 (2.8%)
ypT1a	13 (7.3%)
ypT1b	7 (4.0%)
ypT1c	23 (13%)
ypT2	57 (32.2%)
ypT3	24 (13.6%)
ypT4d	2 (1.1%)
ypTis	18 (10.2%)
ypN (post QMTN)	
ypN0	80 (45.7%)
ypN0(i+)	9 (5.1%)
ypN1mic	5 (2.9%)
ypN1mi	9 (5.1%)
ypN1a	38 (22.3%)
ypN2a	20 (11.4%)
ypN3 a	9 (5.1%)
ypN3b	1 (0.6%)
ypNx	3 (1.7%)
Estadios	
0	15 (8.6%)
I	56 (32%)
IIa	33 (18.7%)
IIb	26 (14.9%)
IIIa	27 (15.5%)
IIIb	0 (0%)
IIIc	9 (5.1%)
IV	0

5.9.- Patrón histológico de respuesta

Respecto al patrón histológico de respuesta, en el estudio se observa un 25.5% de respuesta completa. En caso de existir tumor residual éste presenta en un 42 % de los casos un patrón en nidos tumorales, 21.9% un patrón concéntrico y 8.9 % un patrón mixto (concéntrico y en nidos).

Tipo de respuesta	n/%
Respuesta completa	42 (25.5%)
Respuesta concéntrica	37 (21.9%)
Respuesta en nidos celulares	71 (43.7%)
Respuesta Mixta	15 (8.9%)

Tabla 16: Distribución de los patrones de respuesta (I)

Esta sería la distribución en un diagrama de barras.

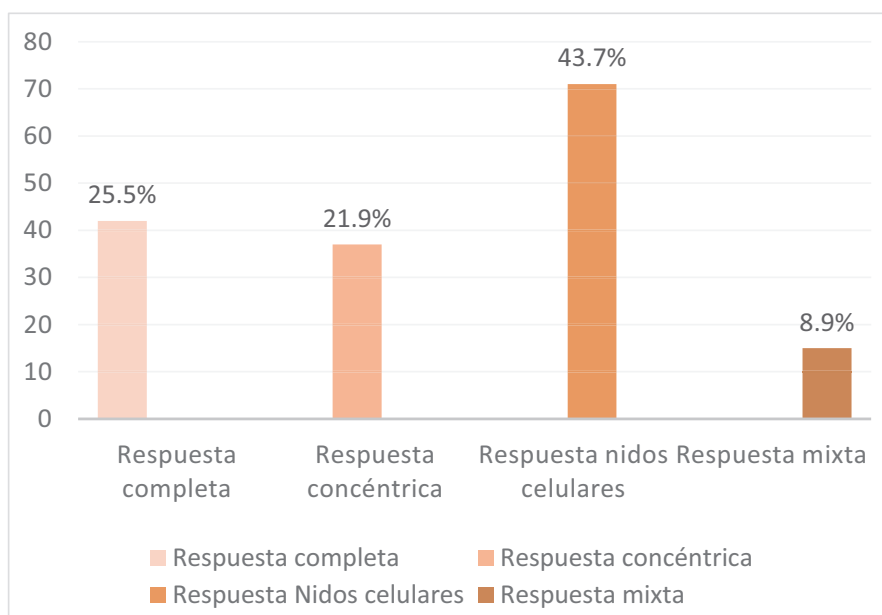


Figura 15 Distribución de los patrones de respuesta (II)

5.10.- Cuantificación patológica de la respuesta

En cuanto a los métodos empleados de cuantificación patológica de la respuesta, podemos observar los siguientes resultados.

NSABP B18

Respuesta completa patológica	47 (26.6%)
Respuesta parcial patológica (tumor+fibrosis)	123 (69.5%)
Sin respuesta patológica	7 (4.0%)

Tabla 17: Clasificación NSABP-18

Miller y Payne

Grado 1	10 (5.6%)
Grado 2	19 (10.7%)
Grado 3	74 (41.8%)
Grado 4	28 (15.8%)
Grado 5	46 (26%)

Tabla 18: Clasificación de Miller y Payne

Sataloff

Respuesta completa T-A	46 (26 %)
Respuesta parcial > 50% de fibrosis T-B	78 (44.1%)
Respuesta Parcial < 50 % de fibrosis T-C	48 (27.1%)
No respuesta T-D	5 (2.8%)

Tabla 19: Clasificación de Sataloff

Chevallier

Clase 1	Desaparición de todo el tumor (pCR)	26 (14.7%)
Clase 2	Presencia de Ca in situ, sin tumor infiltrante y sin afectación ganglionar (pCR)	20 (11.3%)
Clase 3	Presencia de Ca infiltrante, asociado a fibrosis, alteraciones estromales (pPR)	111 (62.7%)
Clase 4	Presencia de Ca infiltrante, con escasa o nula fibrosis. Pocas modificaciones en el estroma celular (pNR)	20 (11.3%)

Tabla 20: *Clasificación de Chevallier*

Como podemos observar los diferentes sistemas cuantifican de manera muy similar la respuesta, con la salvedad de que mediante el sistema Chevallier la respuesta completa es solo del 14.7% al no considerar el in situ residual como respuesta completa

5.11.- Factores predictores de patrón histológico de respuesta. Estudio univariado y multivariado

Para realizar el estudio univariado y multivariado, consideramos tres grupos de tipo de respuesta. Por una parte, hemos calculado los factores predictores de respuesta completa (Tablas 21 y 22) y por otra parte los factores predictores de respuesta concéntrica y respuesta en nidos celulares y mixta conjuntamente (Tablas 23 y 24).

ESTUDIO UNIVARIANTE				ESTUDIO MULTIVARIANTE				
Factores predictores Respuesta completa	N	Respuesta completa	No respuesta completa	P	OR	IC	OR	IC
Estatus menopáusico				0.35				
Premenopáusica	92	26 (28.3%)	66 (71.4%)		1.43	(0.68-2.87)	No entra	
Postmenopáusica	73	16 (21.9%)	57 (78.1%)		1			
Motivo consulta				0.64				
Autopalpación	140	34 (24.3%)	106 (75.7%)		0.48	(0.07-3.00)	No aplica	
Mx cribado	20	6 (30%)	14 (70%)		0.64	(0.08-4.88)		
Expl. Médica	5	2 (40%)	3 (60%)		1			
T				0.92				
T1+T2	109	28 (25.7%)	81 (74.3%)		1.03	(0.49-2.17)	No entra	
T3+T4	56	14 (25.0%)	42 (75.0%)		1			
N Clínico				0.885				
N0	48	12 (25%)	36 (75%)		0.94	(0.43-2.04)	No entra	
N+	115	30 (26.1%)	85 (73.9%)		1			
Multifocalidad				0.783				
Si	33	8 (24.2%)	25 (75.8%)		1	(0.46-2.7)	No entra	
No	124	33 (26.6%)	91 (73.4%)		1.13			
Multicentricidad				0.012*				
Si	22	1 (4.5%)	21 (95.5%)		1	(1.-68.71)*	No entra	
No	134	40 (29.9%)	94 (70.1%)		8.9			
Histología				No aplica				
CDI	153	40 (26.1%)	113 (73.9%)			No aplica	No aplica	
Ca lobuillar	6	0 (0%)	6 (100%)					
Otros	6	0 (0%)	4 (100%)					
Grado				<0.001*				
G1 + G2	66	7 (10.6%)	59 (89.4%)		1	(1.931-11.35)*	No aplica	
G3	98	35 (35.7%)	63 (64.3%)		4.683			

Tabla 21: Factores predictores de respuesta completa (I)

Factores predictores		N	Respuesta completa	No respuesta completa	p	OR	IC	OR	IC
Respuesta completa									
Receptores Estrógenos									
RE +		84	9 (10.7%)	75 (89.3%)	<0.001*	1	(2.571-13.316)*	0.23	(0.089-0.595)*
RE -		80	33 (41.3%)	47 (58.8%)		5.81			
Receptores Progesterona									
RP +		73	8 (11%)	65 (89.0%)	<0.001*	1	(2.075-11.320)*	No entra	
RP -		91	34 (37.4%)	57 (62.6%)		4.84			
Ki 67		25	1 (4.0%)	24 (96.0%)	0.008**	1	(1.288-75.381)*	No entra	
>20 %		134	39 (29.1%)	95 (70.9%)		9.83			
Her 2 neu									
Sobreexpresado		55	24 (43.6%)	31 (56.4%)	<0.001*	3.91	(1.878-815.9)*	0.337	(0.141-0.802)*
No sobreexpresado		109	18 (16.5%)	91 (83.5%)		1			
Necrosis									
Si		44	14 (31.8%)	30 (68.2%)	0.31	1	(0.30-1.45)	No entra	
No		105	25 (23.8%)	80 (76.3%)		0.67			
Infiltrado Inflamatorio									
Presente		65	22 (33.8%)	43 (66.2%)	0.047*	1	(0.21-0.99)	No entra	
Ausente		78	15 (19.2%)	63 (80.8%)		0.46			
Invasión vascular									
Si		25	5 (20.0%)	20 (80.0%)	0.441	1	(0.52-4.34)	No entra	
No		124	34 (27.4%)	90 (72.6%)		1.51			
Ca in situ asociado									
No		114	30 (26.3%)	84 (73.4%)	0.98	1.07	(0.20-5.6)	No entra	
Focal (< 25%)		24	6 (25.0%)	18 (75%)		1.00			
Extenso (> 25%)		8	2 (25.0%)	6 (75%)	1	1			

Tabla 22: Factores predictores de respuesta completa (II)

Factores predictores		N	Respuesta concéntrica	No respuesta concéntrica	p	OR	IC	OR	IC
Respuesta concéntrica									
Estatus menopáusico									
Premenopáusica		66	22 (33%)	44 (66.7%)	0.397	1.40	(0.641-3.056)	No entra	
Postmenopáusica		57	15 (26.3%)	42 (73.7%)		1			
Motivo consulta									
Autopalpación		106	33 (31.4%)	73 (68.9%)	0.506	No aplica		No entra	
Mx cribado		14	4 (28.6%)	10 (71.4%)					
Expl. Médica		3	0 (0%)	3 (100%)					
T									
T1+T2		81	32 (39.5%)	49 (60.5%)	0.002*	4.83	(1.717-13.6)*	9.65	(2.343-39.769)*
T3+T4		42	5 (11.9%)	37(88.1%)		1		1	
N Clínico									
N0		36	19 (52.8%)	17 (47.2%)	0.001*	4.160	(1.803-9.598)*	4.59	(1.423-14.841)*
N+		85	18 (21.2%)	67 (78.8%)		1		1	
Multifocalidad									
Si		25	8 (32%)	17 (68%)	0.822	1	(0.34-2.35)	No entra	
No		91	27 (29.7%)	64 (70.3%)		0.89			
Multicentricidad									
Si		21	4 (19%)	17 (81%)	0.210*	1	(0.648-6.745)	No entra	
No		94	31 (33%)	63 (67%)		2.09			
Histología									
CDI		113	36 (31.9%)	77 (68.19%)	0.301	No aplica		No entra	
Ca lobulillar		6	1 (16.7%)	5 (83.3%)					
Otros		4	0 (0%)	4 (100%)					
Grado									
G1+G2		59	13 (22%)	46(78%)	0.054	1	(0.98-4.839)	No entra	
G3		63	24 (38.1%)	39 (61.9%)		2.178			

Tabla 23: Factores predictores de respuesta concéntrica o en nidos celulares (I)

Factores predictores	N	Respuesta concéntrica		p	OR	IC	OR	IC
		Respuesta concéntrica	No respuesta concéntrica					
Receptores Estrógenos	75	16 (21.3%)	59 (78.7%)	0.006*	1	(1.342-6.611)*	No entra	
	47	21 (44.7%)	26 (55.3%)					
Receptores Progesterona	65	14 (21.7%)	51 (78.5%)	0.024*	1	(1.114-5.449)*	No entra	
	57	23 (40.7%)	34 (59.6)					
Ki67	24	4 (16.7%)	20 (83.3%)	0.087	0.37	(0.119-1.191)	1	(0.928-34.324)*
	95	33 (34.7%)	62 (65.3%)					
Her 2 neu	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	0.470	1.375	(0.579-3.265)	No entra	
	91	26 (28.6%)	65 (71.4%)					
Necrosis	30	16 (53.3%)	14 (46.7%)	0.02*	3.93	(1.619-9.574)*	3.94	(1.095-11.152)*
	80	18 (22.5%)	62 (77.5%)					
Infiltrado inflamatorio	43	18 (41.8%)	25 (58.1%)	0.049*	2.34	(1-5.329)*	No entra	
	63	15 (23.8%)	48 (76.2%)					
Invasión vascular	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	0.322	1	(0.55-5.89)	No entra	
	90	28 (31.1%)	62 (68.9%)					
Ca in situ asociado	114	30 (26.3%)	84 (73.4%)	0.98	1.11	(0.19-6.42)	No entra	
	24	6 (25.2%)	18 (75%)					
	8	2 (25.0%)	6 (75%)					

Tabla 24: Factores predictores de respuesta concéntrica o en nidos celulares (II)

Además de los factores que hemos estudiado y resumido en las Tablas 20 a 24 hemos valorado si los tipos subrogados eran predictores de tipo de respuesta.

Por lo que se refiere a la respuesta completa los tumores Her 2 (Her 2 like y Luminal B Her 2 positivo) son predictores de respuesta completa (OR 3.914) (1.878-8.159) $p < 0.001$.

Respecto al tipo de respuesta concéntrica, el tipo Triple Negativo es predictor de respuesta concéntrica (OR 2.647) (1.158-6.049) $p = 0.019$.

5.12.- Variables de tratamiento quirúrgico en función del tipo de respuesta.

Hemos estudiado si el tipo de respuesta está relacionado con determinadas variables de tratamiento quirúrgico.

Cirugía conservadora según el tipo de respuesta.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cirugía conservadora según el tipo de respuesta, siendo superior en la respuesta concéntrica.

Tipo de respuesta	Tipo de cirugía	
	Cirugía conservadora	Mastectomía
Respuesta concéntrica	29 (78.4%)	8 (21.6%)
Respuesta nidos y mixta	50 (58.1%)	36 (41.9%)

*P valor: 0.032**

Tabla 25: Tipo de respuesta y tipo de cirugía

Técnicas de Cirugía Plástica según el tipo de respuesta

No hemos encontrado diferencias significativas en la tasa de cirugía plástica según el tipo de respuesta.

Tipo de respuesta	Cirugía Plástica	
	Si	No
Respuesta concéntrica	25 (67.6%)	12 (32.4%)
Respuesta nidos y mixta	64 (74.4%)	22 (25.6%)

P valor: 0.43

Tabla 26: Tipo de respuesta y Cirugía Plástica

Cirugía Axilar según el tipo de respuesta

No hemos encontrado diferencias significativas en el tipo de cirugía axilar según el tipo de respuesta.

Tipo de respuesta	Cirugía axila		
	Ganglio centinela	Ganglio centinela+ Linfadenectomía	Linfadenectomía
Respuesta concéntrica	18 (48.6%)	1 (2.8%)	18 (48.6%)
Respuesta nidos y mixta	5 (6.8%)	11 (12.8%)	69 (80.4%)

P valor: 0.34

Tabla 27: Tipo de respuesta y Cirugía de la axila

Necesidad de marcaje prequirúrgico según el tipo de respuesta

Hemos encontrado diferencias significativas en la necesidad de marcaje prequirúrgico según el tipo de respuesta, siendo más frecuente en la respuesta concéntrica.

Tipo de respuesta	Marcaje prequirúrgico	
	No	Si
Respuesta concéntrica	11 (32.4%)	23 (67.6%)
Respuesta nidos y mixta	42 (55.3%)	34 (44.7%)

*P valor: 0.026**

Tabla 28: Tipo de respuesta y necesidad de marcaje prequirúrgico

Tipo de marcaje prequirúrgico según el tipo de respuesta

No hemos encontrado diferencias significativas en el tipo de marcaje prequirúrgico según el tipo de respuesta.

Tipo de respuesta	Marcaje prequirúrgico	
	Arpón	Roll
Respuesta concéntrica	20 (90.4%)	2 (9.6%)
Respuesta nidos y mixta	29 (82.9%)	6 (17.1%)

P valor: 0.39

Tabla 29: Tipo de respuesta y tipo de marcaje prequirúrgico

Ampliación intraoperatoria según el tipo de respuesta.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de ampliación intraoperatoria según el tipo de respuesta, siendo superior en la respuesta concéntrica.

Tipo de respuesta	Ampliación intraoperatoria	
	No	Si
Respuesta concéntrica	9 (24.3%)	28 (75.7%)
Respuesta nidos y mixta	42 (50%)	42 (50%)

*P valor: 0.008**

Tabla 30: Tipo de respuesta y ampliación intraoperatoria

Número de márgenes ampliados intraoperatoriamente según el tipo de respuesta.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el número de márgenes ampliados según el tipo de respuesta, siendo superior en las respuestas concéntricas.

Tipo de respuesta	Número de márgenes ampliados intraoperatoriamente		
	0	1	>1
Respuesta concéntrica	10 (27.1 %)	17(45.9%)	10(27%)
Respuesta nidos y mixta	49 (57%)	20 (23.2%)	17(19.8%)

*P valor: 0.007**

Tabla 31: Tipo de respuesta y número de márgenes ampliados intraoperatoriamente

5.13.- Estudio de Volúmenes Tumorales: Volumen oncológico teórico prequimioterapia, Volumen oncológico teórico postquimioterapia, Volumen oncológico quirúrgico.

Volumen oncológico quirúrgico según el tipo de respuesta

La mediana global del volumen oncológico de la pieza quirúrgica es de 1390.15 cm³. La mediana del volumen quirúrgico oncológico en la respuesta completa es de 848.23 cm³, la respuesta concéntrica 1407.43 cm³ y la respuesta en nidos y mixta, 1817.75 cm³.

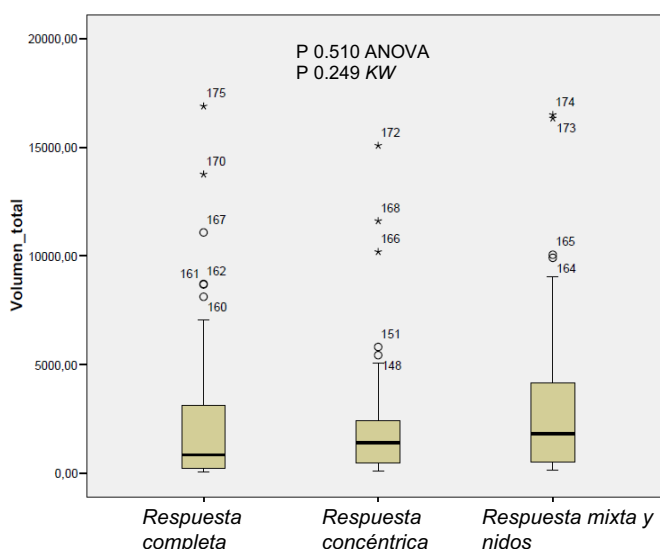


Figura 16: Box plot comparación de volúmenes oncológicos quirúrgicos

Utilizando un análisis de la varianza (ANOVA) no encuentra diferencias entre los grupos, p valor de 0.510. Utilizando una prueba de Kruskal Wallis para variables no paramétricas, tampoco encuentra diferencias, p valor de 0.249. Los volúmenes oncológicos quirúrgicos son independientes del tipo de respuesta.

Volumen oncológico teórico postquimioterapia neoadyuvante

La mediana del volumen oncológico oncológico teórico postquimioterapia neoadyuvante es de 51.50 cm³. Si consideramos según el tipo de respuesta, la mediana del volumen quirúrgico oncológico en la respuesta completa es de 18.60 cm³, la respuesta concéntrica 57.61 cm³ y la respuesta en nidos y mixta, 52.92 cm³.

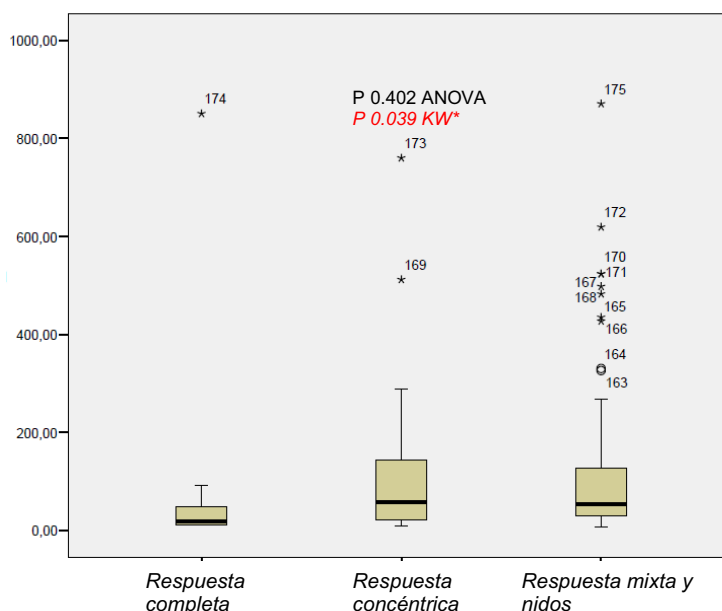


Figura 17: Box plot comparación de volúmenes oncológicos teóricos postquimioterapia neoadyuvante

Utilizando un análisis de la varianza (ANOVA) no encuentra diferencias entre los grupos, p valor de 0.402, Pero, utilizando una prueba de Kruskal Wallis para variables no paramétricas, sí que encuentra diferencias estadísticamente significativas. Estudiando conjuntamente respuesta concéntrica y mixta y nidos, no encuentra diferencias, p=0.622. Comparando respuesta completa versus mixta y nidos p=0.011 encuentra diferencias entra ambas y también completa versus concéntrica p= 0.037. Podemos concluir que la diferencia está en el grupo de la respuesta completa. Es decir el volumen oncológico teórico postquimioterapia es inferior en la respuesta completa.

Comparación entre el volumen teórico prequimioterapia neoadyuvante, el volumen oncológico teórico postquimioterapia y del volumen oncológico quirúrgico.

Evidenciamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre el volumen oncológico teórico prequimioterapia, postquimioterapia y el volumen quirúrgico.

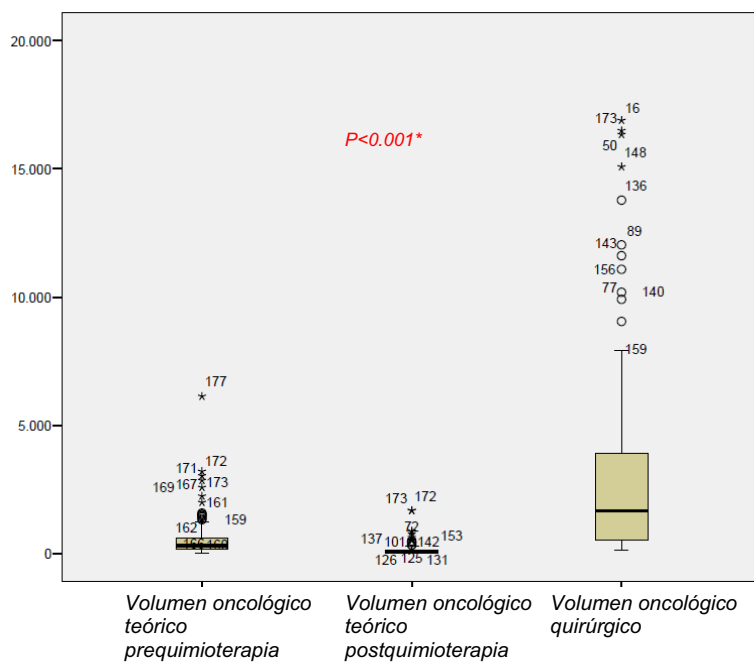


Figura 18: Box plot comparación de volúmenes oncológico teórico pre y postquimioterapia y volumen oncológico quirúrgico.

Para mejor evidenciar entre que subgrupos existían las diferencias los comparamos dos a dos.

Comparación entre el volumen teórico postquimioterapia neoadyuvante y el volumen oncológico quirúrgico.

Si comparamos las medianas del volumen oncológico teórico post quimioterapia neoadyuvante y las del volumen oncológico quirúrgico podemos observar que si existen diferencias, $p < 0.01$, siendo los valores del volumen oncológico quirúrgico superiores.

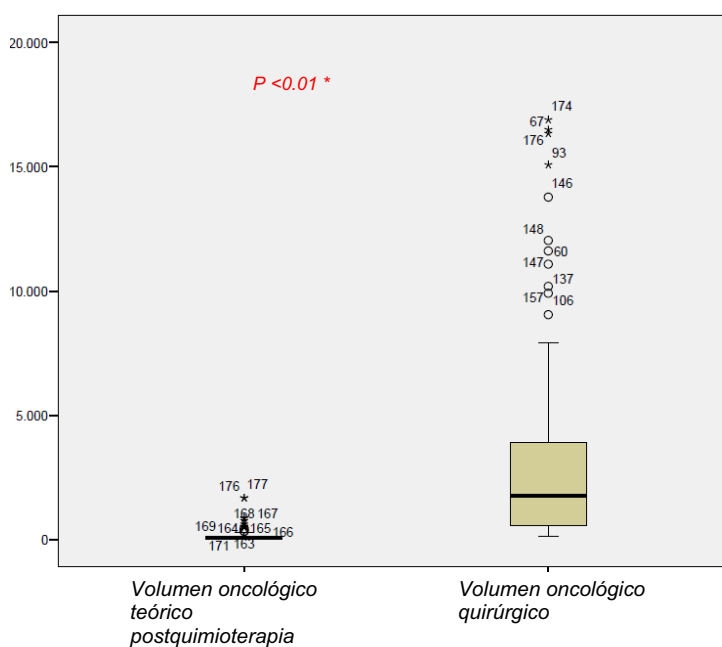


Figura 19: Box plot comparación de volúmenes oncológico teórico postquimioterapia y volumen oncológico quirúrgico

Comparación entre el volumen teórico prequimioterapia neoadyuvante y el volumen oncológico teórico postquimioterapia

Al comparar el volumen oncológico teórico prequimioterapia y el volumen oncológico postquimioterapia observamos que existen diferencias estadísticamente significativas, $p > 0.001$.

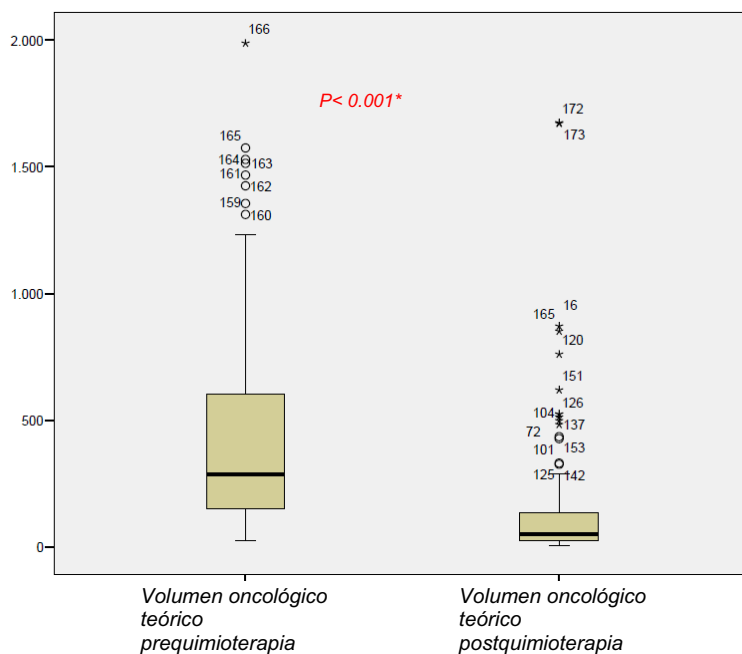


Figura 20: Box plot comparación de volúmenes oncológico teórico pre y postquimioterapia.

Comparación entre el volumen oncológico quirúrgico y el volumen teórico postquimioterapia neoadyuvante en pacientes sin cirugía plástica

Si realizamos el mismo estudio, pero en el grupo pacientes sin técnicas de cirugía plástica asociadas, a fin de poder considerar sólo volúmenes oncológicos y no los debidos a las propias técnicas de cirugía plástica; sigue existiendo diferencias entre los valores de volúmenes oncológico quirúrgico y teórico postquimioterapia.

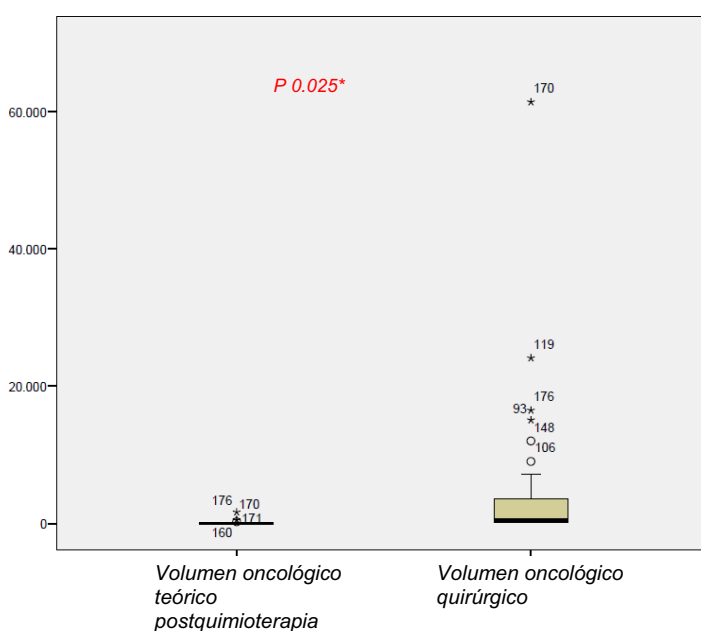


Figura 21: Box plot comparación de volúmenes oncológico teórico y volumen oncológico quirúrgico, en pacientes sin técnicas de cirugía plástica aplicada

Comparación entre el volumen oncológico quirúrgico y el volumen teórico pre y postquimioterapia neoadyuvante en pacientes sin microcalcificaciones

Igualmente existen diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes sin microcalcificaciones.

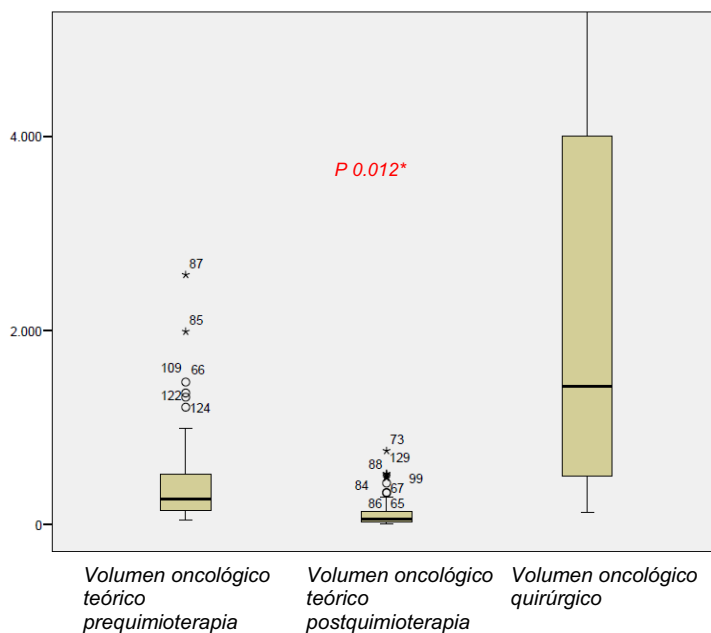


Figura 22: Box plot comparación de volúmenes oncológico teórico pre y postquimioterapia, y el volumen quirúrgico en pacientes sin microcalcificaciones.

Comparación entre el volumen oncológico quirúrgico y el volumen teórico pre y postquimioterapia neoadyuvante en pacientes con cirugía conservadora

A fin de poder comparar de manera más clara y directa, los volúmenes propiamente oncológicos, realizamos el mismo estudio de comparación de los volúmenes, solo en el grupo de pacientes con cirugía conservadora. Encontramos diferencias estadísticamente significativas $p < 0.001$.

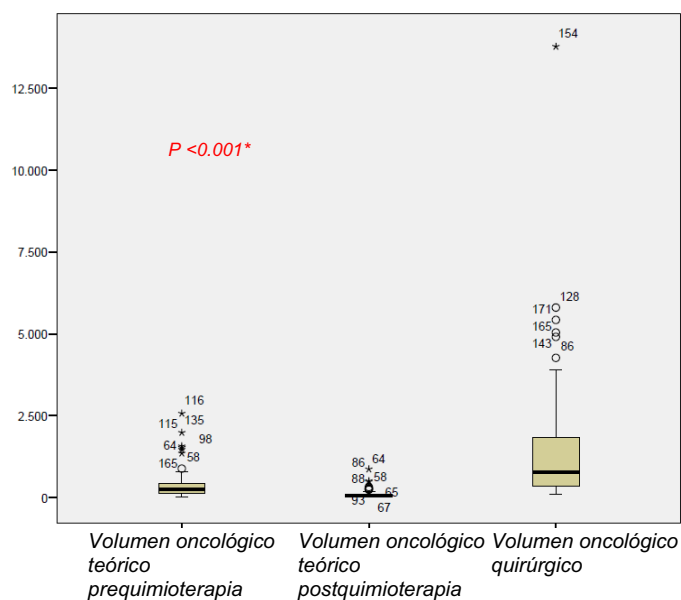


Figura 23: Box plot comparación de volúmenes oncológico teórico pre y postquimioterapia, y el volumen quirúrgico en pacientes con cirugía conservadora.

Comparación de diferencias de volúmenes (volumen quirúrgico menos volumen teórico postquimioterapia) según tipo de cirugía.

Comparando diferencias de volúmenes (volumen quirúrgico menos volumen teórico postquimioterapia) estas eran estadísticamente significativas e inferiores en el grupo de cirugías conservadoras, $p < 0.001$.

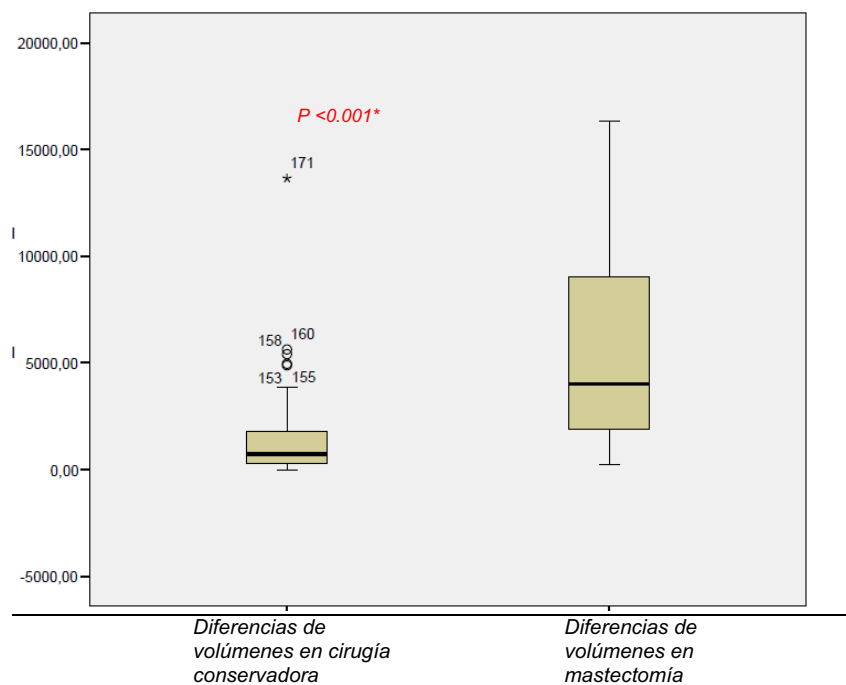


Figura 24: Box plot de diferencias de los volúmenes oncológico teórico postquimioterapia, y el volumen quirúrgico en pacientes con cirugía conservadora y mastectomía.

Comparación entre el volumen teórico prequimioterapia neoadyuvante, del volumen oncológico teórico postquimioterapia y del volumen oncológico quirúrgico en el grupo de respuestas concéntricas

Por último hemos estudiado si existían diferencias entre el volumen oncológico teórico pre y postquimioterapia y el volumen quirúrgico según el tipo de respuesta. En el grupo de las respuestas concéntricas, se ha observado que sí que existían diferencias entre los tres grupos estadísticamente significativas $p < 0.001$.

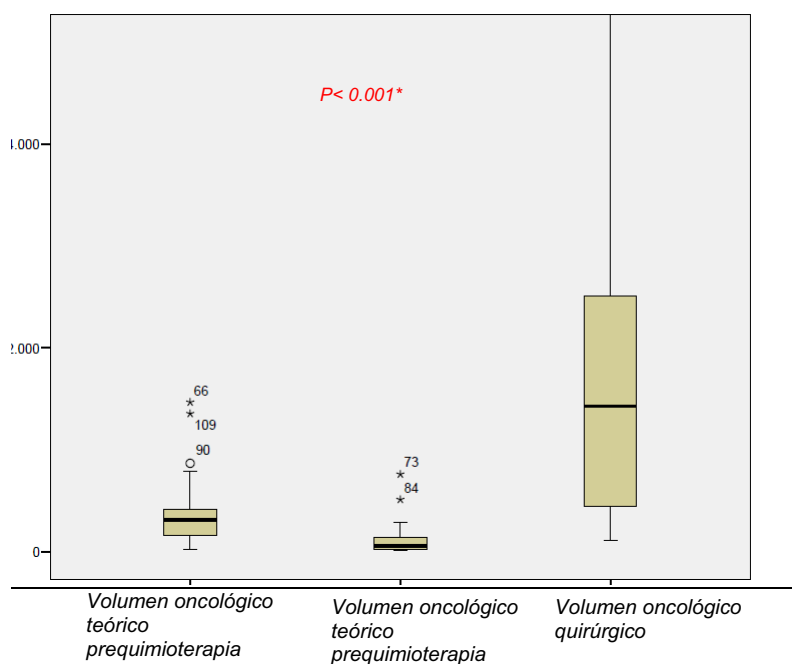


Figura 25: Box plot comparación de volúmenes oncológico teórico pre y postquimioterapia, y el volumen quirúrgico en pacientes con respuesta concéntrica.

Comparación entre el volumen teórico prequimioterapia neoadyuvante, del volumen oncológico teórico postquimioterapia y del volumen oncológico quirúrgico en el grupo de respuestas mixtas y nidos

El mismo estudio lo realizamos en el grupo de las respuestas en nidos celulares y mixtas, hallando respuestas estadísticamente significativas, $p = 0.043$, entre los tres grupos.

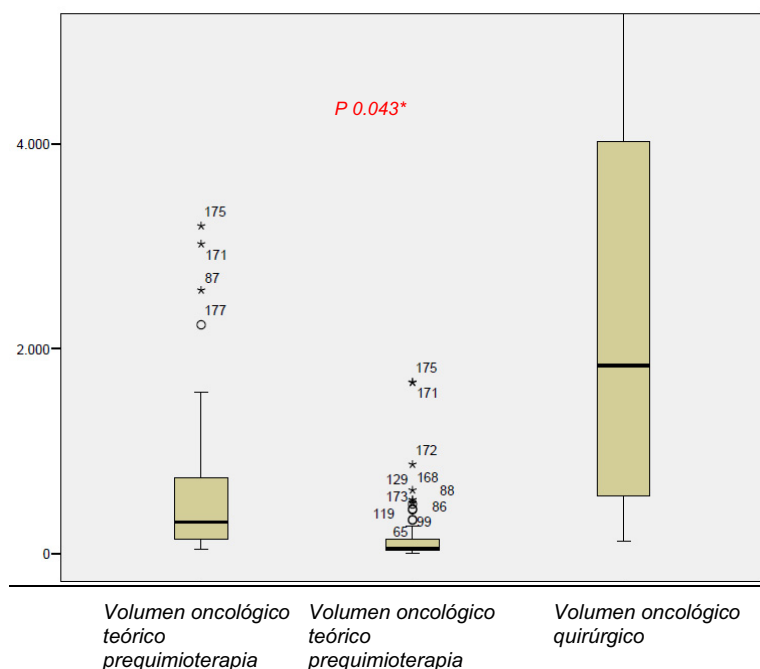


Figura 26: Box plot comparación de volúmenes oncológico teórico pre y postquimioterapia, y el volumen quirúrgico en pacientes con respuesta mixta y nidos

Cálculo del porcentaje de diferencias de volumen teórico postquimioterapia y el volumen quirúrgico según el patrón de respuesta.

Calculando las diferencias de volumen teórico postquimioterapia y el volumen quirúrgico, las diferencias de volumen son del 29.75 % en respuesta completa, 16.47% en la respuesta concéntrica y 19.29 % en la respuesta mixta y en nidos. No encuentra diferencias estadísticamente significativas. ANOVA 0.123, Kruskal Wallis 0.456.

5.14.- Supervivencia de las pacientes según el tipo de respuesta

La mediana de seguimiento es de 33 meses, entre 2.6 y 62 meses.

La supervivencia global a los 3 años es de 89.4% con un intervalo de confianza del 95 % de 84.2%- 95%.

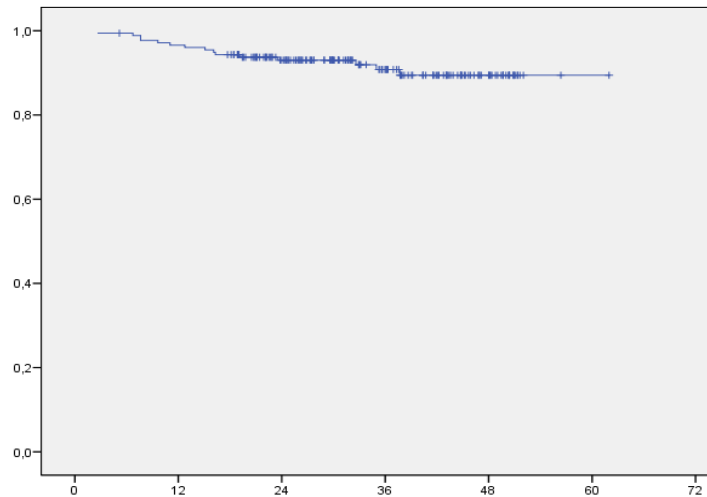


Figura 27: Supervivencia global a 36 meses.

La supervivencia libre de recidiva a los 3 años es de 78.1% con un intervalo de confianza del 71.2-85%.

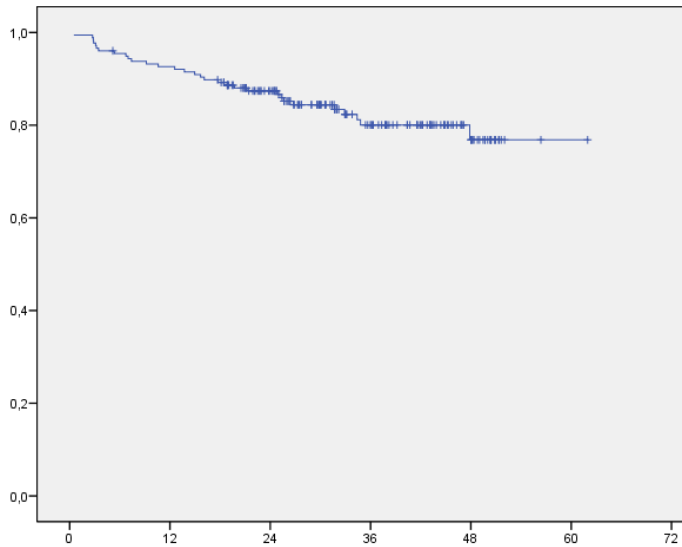


Figura 28: Supervivencia libre de recidiva a 36 meses.

. La supervivencia global a 5 años de las pacientes sin respuesta completa es del 88.3% con un intervalo de 81.8-95%. La respuesta completa patológica es un factor pronóstico independiente, la supervivencia global en pacientes con respuesta completa es estadísticamente diferente de las que no han hecho una respuesta completa.

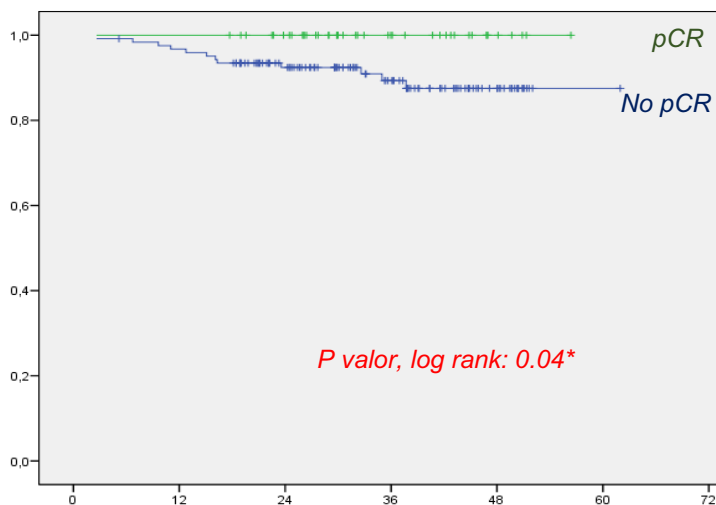


Figura 29: Supervivencia global y respuesta completa.

La supervivencia libre de recidiva no muestra diferencias estadísticamente significativas

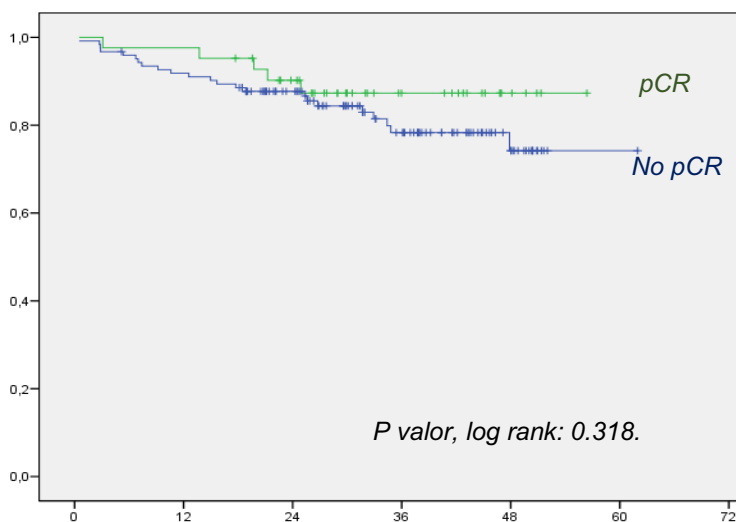


Figura 30: Supervivencia libre de recidiva y respuesta completa.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas si estudiamos los tres grupos entre sí, respuesta completa, concéntrica y en nidos celulares o mixta.

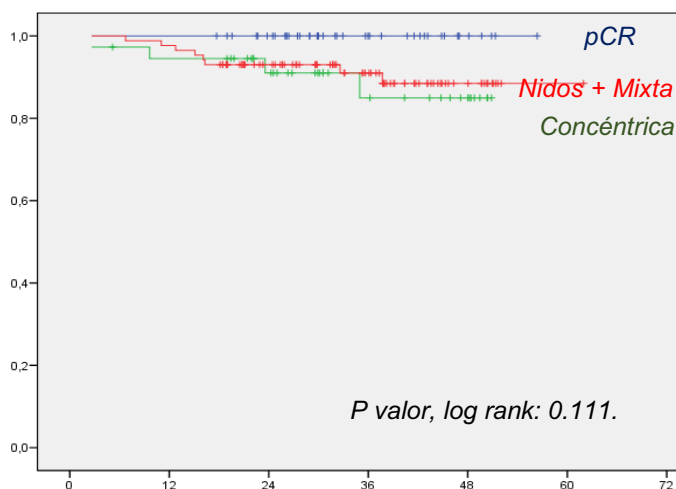


Figura 31: Supervivencia global y tipo de respuesta.

Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y libre de recidiva si consideremos el grupo de respuesta concéntrica y no concéntrica (mixta y nidos).

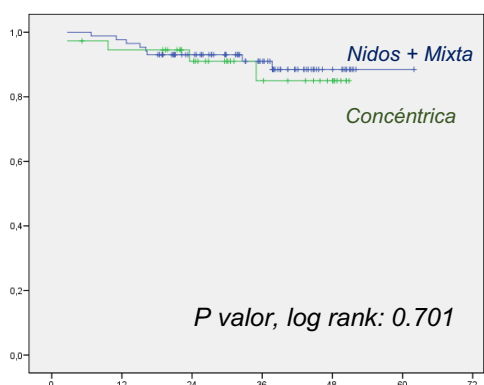


Figura 32: Supervivencia global y respuesta concéntrica o en nidos.

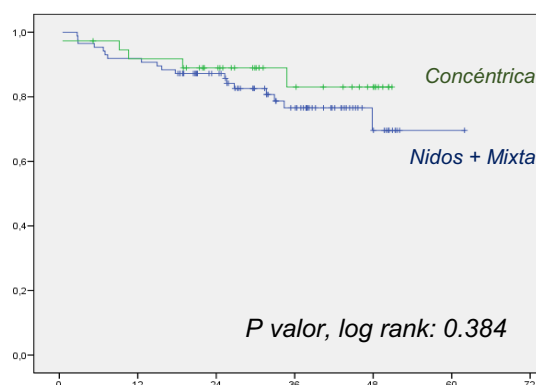


Figura 33: Supervivencia libre de recidiva y respuesta concéntrica o en nidos.

6. Discusión

6. Discusión

El tratamiento sistémico primario con quimioterapia está considerado un estándar en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado (61) (62) y cada vez es más frecuente su uso en estadios iniciales. Estudios randomizados han demostrado que las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de la neoadyuvancia son similares a las de la quimioterapia adyuvante (25) (61). A pesar de esto, las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante consisten en determinar la quimiosensibilidad del tumor, y en los casos en que se consigue una respuesta completa patológica (pCR), ésta se convierte en un marcador subrogado de supervivencia (26). Desde el punto de vista quirúrgico, en caso de respuesta a la neoadyuvancia, se produce una disminución del tamaño tumoral, que puede permitir o posibilitar la cirugía conservadora.

Por otra parte, se ha observado que los patrones histológicos de respuesta pueden seguir un modelo concéntrico, con remisión tumoral desde la periferia hasta el centro, o en nidos celulares dispersos, pudiendo haber en este caso una gran respuesta en forma de fibrosis y nidos celulares en una extensión similar a la inicial, a pesar de la buena respuesta al tratamiento. Por este motivo, nos preguntamos si el patrón de respuesta podía condicionar el volumen quirúrgico a reseca y si existían unos factores predictores del tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Existen diferentes marcadores que han sido estudiados como factores predictores de respuesta completa (63). Son predictores de respuesta completa patológica, alto grado histológico, histología no lobulillar (excepto carcinoma metaplásico), receptor de estrógeno negativo, necrosis tumoral y sobreexpresión de Her 2 (35). Más recientemente, se han descrito también

perfiles de expresión génica como predictores de respuesta a quimioterapia neoadyuvante (64). En nuestro trabajo, hemos encontrado en el estudio univariado la ausencia de multicentricidad, el grado histológico 3, el receptor de estrógeno y progesterona negativo, Ki 67 > 20 % y Her 2 +, marcando pues, de acuerdo con la literatura, los tumores más agresivos. Así los predictores más robustos, en el estudio multivariado, han sido el receptor de estrógeno negativo y la sobreexpresión de Her 2. El receptor de estrógeno negativo puede considerarse el más importante factor predictivo de respuesta completa. De acuerdo con nuestros resultados, existen numerosos estudios prospectivos que demuestran altas tasas de pCR en tumores con receptor de estrógeno negativo (62) (65). Respecto a Her2, se ha estudiado como factor predictor de respuesta a esquemas con antraciclinas, aunque los resultados no son concluyentes en este sentido. De acuerdo con nuestro estudio, la sobreexpresión de Her 2 sí que se considera un factor predictor de respuesta a quimioterapia neoadyuvante (66). Por lo que se refiere a Ki 67, en nuestra serie ha resultado ser un factor predictor de respuesta solo en el estudio univariado. A pesar de los problemas en la reproducibilidad y sistemática de la determinación y contaje de Ki 67, existen evidencias de su valor predictivo de respuesta a quimioterapia (67).

No hemos podido estudiar correctamente otros parámetros como la histología tumoral porque en la serie existen pocas pacientes de histología lobulillar, debido precisamente a que se indica QMTN en pacientes con alta probabilidad de respuesta y conocemos que el porcentaje de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma lobulillar es bajo. Por lo que se refiere a la ausencia de multicentricidad como factor predictor de respuesta completa, aunque no es un factor reportado en la literatura al ser un parámetro clínico, es de suponer que la multicentricidad lleva asociado una mayor carga tumoral y además cabe la posibilidad que la quimiosensibilidad de los diversos focos tumorales sea diferente, siendo en estos casos más difícil la respuesta completa.

Respecto a la tasa de respuesta patológica completa, pCR, y su definición, puede variar en la literatura. En la larga serie de 11955 pacientes de Cortázar et al (68) al principio se consideraba respuesta solamente como la respuesta

en la mama, para pasar a definirse después como respuesta completa en mama y axila, que es el concepto más aceptado actualmente. Algunos expertos sostienen que la pCR debe ser considerada como la total ausencia de tumor invasivo en la mama y en la axila, al evidenciarse que pacientes con tumor residual en la axila tienen peor pronóstico (54). Considerando este concepto, hemos encontrado una tasa de pCR del 25.5%. En la literatura podemos hallar diferentes tasas de pCR debidas no solo a diferentes cohortes de tumores y pacientes, sino a diferentes tipos de quimioterapia, dosis, ciclos, drogas y otras terapias diana como drogas anti Her 2 o tratamiento hormonal. Considerando estos aspectos, las tasas de pCR oscilan entre las más bajas, del 8 % (Alvarado-Cabrero et al) (69), 13% (Guarneri et al) (70) a las más altas de 51% (Mittendorf et al) (71) o del 39 % (Untch et al) (72) y (Sataloff et al) (57). En medio de estos resultados, otros autores hallan tasas parecidas a la de nuestro estudio, como la del 26% de pCR de Chevallier et al (73) y del 24 % de Symmans et al (59). Estas tasas de respuestas completas son significativamente superiores si se consideran únicamente pacientes Her 2 positivas, tratadas con quimioterapia y Trastuzumab concurrente, con tasas de pCR como la de Buzdar et al del 60% (74), o en series propias como la reportada por Pernas et al (75), con un 61.4% de pCR en mama y axila en pacientes tratadas con Trastuzumab concurrente más Paclitaxel semanal.

Respecto a la presencia de carcinoma in situ residual, hay dos largas series en las que no difiere su pronóstico respecto a la ausencia total de carcinoma *in situ* e infiltrante (76) (77), mientras que en otro estudio (27) la presencia de carcinoma in situ residual aporta un pronóstico peor. Parece ser que la supervivencia global es igual si existe carcinoma in situ residual o no, pero los resultados son discordantes respecto a la supervivencia libre de eventos. A pesar de esto, la definición más aceptada de pCR es la ausencia de carcinoma infiltrante en mama y axila y es ésta la utilizada en el presente estudio.

En cuanto a la distribución de los patrones de respuesta el más frecuente es en forma de nidos celulares o parcheada (42%), concéntrica (21.9%) y mixta (8.9%). No están descritos y estructurados claramente estos patrones de

respuesta a quimioterapia neoadyuvante, a pesar que si existen recomendaciones claras sobre como calcular el tamaño tumoral y la celularidad tumoral según la dispersión de los nidos tumorales (59).

En cuanto a los factores que predicen la existencia de la respuesta concéntrica son en el estudio univariado, el tamaño tumoral de < 5 cm, la ausencia de afectación ganglionar, el receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo, y la presencia de necrosis tumoral y de infiltrado inflamatorio. En el estudio multivariado, tamaño tumoral < 5 cm, ausencia de afectación ganglionar, y Ki 67 > 20% y necrosis tumoral. De alguna manera tenemos que suponer que para que el agente quimioterápico pueda actuar desde la periferia hasta la centralidad del tumor, cuanto mayor sea el tamaño del tumor más difícil será que pueda penetrar de manera uniforme hacia el centro tumoral. Teifke et al realizaron un estudio de la densidad de los microvasos desde la periferia al centro tumoral. Reportaron que los tumores malignos con indicadores de mal pronóstico muestran alta proporción en la ratio de microvasos periféricos respecto a los centrales (78). Esta podría ser uno de los motivos que explicase que la respuesta concéntrica tiene como factor predictor el tamaño tumoral inferior a 5 cm y la ausencia de afectación ganglionar, más frecuente cuanto mayor es el tamaño tumoral. Por lo que se refiere a Ki 67, receptor de estrógeno negativo, necrosis e infiltrado inflamatorio, estarían relacionados con el tipo subrogado triple negativo, que ha resultado ser también factor predictor de respuesta concéntrica. Cabría suponer y podríamos hipotetizar que este fenómeno podría estar relacionado con la hipoxia tisular del microambiente tumoral. Recientes avances han sugerido que la hipoxia intratumoral sería un estímulo que cambiaría la expresión génica permitiendo alteraciones en la señalización celular comparables a las causadas en las mutaciones somáticas y los cambios epigenéticos. Se han detectado en diversos estudios una severa hipoxia tisular consecuencia de una disminución del aporte de oxígeno. Los vasos aberrantes tumorales no aportan un flujo constante de oxígeno y hacen que las células tumorales se mantengan hipóxicas a pesar de estar adyacentes a dichos

vasos. La presencia de necrosis en los tumores sólidos es el reflejo de esta hipoxia mantenida (79). La célula responde a la hipoxia con cambios en la expresión génica que están mediados por factores inducibles por la hipoxia como la subunidad alfa HIF (*factor-inducible hipoxia*). Se han observado una importante sobreexpresión de HIF target genes en los tumores triple negativos (80), que se han relacionado con las metástasis y la quimioresistencia, por lo que inhibidores HIF pueden representar una nueva terapia en este tipo de tumores.

Además, se ha relacionado la hipoxia con la quimioresistencia tumoral a través de varios mecanismos (81). Por una parte, la liberación de los quimioterápicos se ve alterada por la hipoxia o la acidez del microambiente tumoral. Por otra parte, algunos quimioterápicos requieren de la formación de radicales libres que contribuyen a la citotoxicidad. Por último la hipoxia produce adaptaciones celulares que comprometen la efectividad de la quimioterapia. Todos estos aspectos contribuirían a la quimioresistencia de algunos tumores triple negativos al producirse cambios translacionales y transcripcionales que promueven la supervivencia celular y la quimioresistencia. A través de estos cambios la hipoxia produce angiogénesis, supervivencia celular mediada por factores de crecimiento, alteraciones del metabolismo glicolítico, y modulación del proceso de apoptosis (82).

Merece un comentario a parte, la presencia de infiltrado inflamatorio. En nuestro estudio ha resultado significativo en el estudio univariado y no ha entrado en el modelo multivariado como factor predictor de respuesta concéntrica. Existen evidencias que sugieren que la presencia de linfocitos en células tumorales infiltrantes (TILs: *tumor-infiltrating lymphocytes*) es un factor predictivo y pronóstico importante en los tumores triple negativos tratados con QMTN (83). La misión principal del sistema inmune es el mantenimiento de la homeostasis mediante la activación de reacciones inflamatorias que involucran las células inmunes. La transformación neoplásica altera la estructura ordenada de los tejidos e induce respuestas inmunes que pueden eliminar incipientes tumores. Esta idea ha sido conceptualizada como la teoría inmunológica del cáncer. Análisis retrospectivos de grandes series clínicas de neoadyuvancia,

han demostrado que altos niveles de TILs son un factor predictivo de pCR (84). Además, un reciente estudio retrospectivo ha demostrado que los tumores triple negativos tratados con QMTN con enfermedad residual después del tratamiento, la presencia de TILs puede pronosticar una supervivencia superior (85). Por todos estos motivos, la evaluación morfológica de los TILs en cáncer de mama está siendo considerada cada día más relevante desde el punto de vista clínico, estando ya reportada la metodología para estandarizar su estudio (86).

En nuestra serie hemos observado un porcentaje de cirugía conservadora del 67.3 %. La cirugía conservadora se ha asociado a una menor morbilidad, mejor resultado cosmético y una mejor imagen corporal. El tamaño tumoral prequimioterapia medido por RNM, que es el método que mejor se ajusta al diámetro tumoral, presenta una mediana de 37.5 mm, entre (6-130 mm) y una media de 41.9 mm. Aunque sabemos que la conservación mamaria no depende únicamente del tamaño tumoral sino de la relación tamaño tumoral/tamaño mamario, podemos considerar que sí que es un porcentaje de conservación mamaria satisfactorio si lo comparamos con la tasa de conservación de nuestro centro y si lo comparamos con otros centros y series de QMTN (87). Por una parte, en la Unidad Funcional de Mama del HUB-ICO al que pertenece la serie, el porcentaje global de conservación mamaria es del 73%. Otros de los factores que condicionan la conservación mamaria además de la ratio T tumor/T mama, es la asociación de técnicas de cirugía plástica. Las técnicas de cirugía plástica asociadas a la conservación mamaria se han realizado en el 62.5% de los casos, lo cual ha contribuido a la conservación mamaria con buenos resultados estéticos. Otro factor que no debemos olvidar es que dentro del grupo de conservación mamaria hemos incluido no solamente la tumorectomía (47.5%), sino que hemos añadido al grupo la cuadrantectomía (13%) e incluso la hemimastectomía (6.8%). Todos estos aspectos hacen que la ventaja quirúrgica que aporta la QMTN a la conservación mamaria pueda quedar diluida y poco clara.

Por otra parte, si comparamos el porcentaje de conservación con otras series de QMTN, el nuestro de 67.3% es alto. En un estudio norteamericano que incluye 770 pacientes de 8 Institutos Nacionales de Cáncer (*National Cancer Institut*), la cirugía conservadora fue del 45%. La mastectomía fue más frecuente en pacientes con respuesta incompleta, pero al 43% de los pacientes con respuesta completa en la RNM se les realizó mastectomía (28.6% en nuestra serie). Además, se observó que el 47% de los tumores T1 y T2 fueron tratados con mastectomía y que el porcentaje de mastectomías era superior en los tumores de mayor tamaño. En el estudio multivariado el receptor de estrógeno positivo, respuesta incompleta en la RNM, edad joven, estadio T al diagnóstico, y centro donde se realiza el tratamiento, tienen más impacto en la realización de la mastectomía que la respuesta en la RNM (87). El problema de comparar diferentes tasas de conservación asociadas a series de QMTN, es el de comparar series de poblaciones análogas, pero sobre todo reside en determinar los criterios de indicación de mastectomía. En nuestro centro, consideramos únicamente contraindicado la conservación mamaria después de la QMTN en el caso de carcinoma inflamatorio (T4d), pues consideramos que incluso algunos casos de tumores multicéntricos (tumores en diferentes cuadrantes) pueden ser tratados de manera satisfactoria con cirugía asociada a técnicas de cirugía plástica y además valoramos como rescatables en caso de buena respuesta un elevado número de T4b, si existe una afectación focal de la piel. En otros centros los criterios son diferentes e incluyen el tumor T4b, como indicación necesaria de mastectomía.

El problema de los estudios de conservación mamaria asociada a QMTN radica en que existen pocos en los que quede reflejada la verdadera tasa de conversión de mastectomía a conservación mamaria debido al efecto de la QMTN. En nuestra serie hemos evidenciado que verdaderamente existe un efecto de *downstaging* debido a la QMTN, evidente en el 75% de las pacientes. La primera pregunta que cabe hacerse es si la RNM es capaz de detectar de manera precisa la enfermedad residual. El uso de la RNM ha aumentado de manera considerable en la última década. Actualmente se considera el mejor

método de valoración de la respuesta. Valorada como medición del diámetro tumoral debe realizarse al menos después del tercer ciclo de QMTN. Existen algunos estudios que reportan una tendencia de la RNM a la infraestimación, con una diferencia media de 10 mm (88), mientras que el metanálisis de Marinovich et al reporta una tendencia a la sobreestimación (89). Esta discrepancia podría estar relacionada con los criterios empleados para definir la presencia de enfermedad residual en la RNM. Además conocemos que la QMTN puede producir cambios reactivos tales como fibrosis o inflamación, que provocarían una captación del contraste endovenoso y que podría llevar a la sobrestimación de la enfermedad residual.

Respecto a los cambios de la técnica quirúrgica debidos al tipo de patrón de respuesta, hemos encontrado que la cirugía conservadora es superior en el grupo de respuesta concéntrica (78.4%) respecto al del grupo de la respuesta parcheada o en nidos celulares (58.1%). También existen otras variables quirúrgicas que son diferentes respecto al tipo de respuesta como son la necesidad de ampliación intraoperatoria (respuesta concéntrica 75.4%, respuesta en nidos celulares 50%), el número de márgenes ampliados y la necesidad de marcaje prequirúrgico también es superior en el grupo de las respuesta concéntricas. Todo esto hace suponer que, verdaderamente sí que existe una intención primaria por parte del cirujano de reducción del volumen quirúrgico a reseca en el grupo de las respuestas concéntricas. Los tumores dejan de ser localizables debido a la palpación, necesitan más localización prequirúrgica y al final debido a la realización de técnicas de comprobación de márgenes, ya sean radiológicas o patológicas, se acaban realizando más ampliaciones intraoperatorias y con más número de márgenes ampliados. Este hecho lleva implícito el problema del planteamiento del diseño quirúrgico postquimioterapia neoadyuvante no resuelto todavía. Algunos autores recomiendan que el diseño de las cirugías postquimioterapia deben incluir la integración de la extensión tumoral prequimioterapia, la extensión tumoral postquimioterapia y la exéresis de todo el lecho tumoral, es decir de toda la zona de cambios postquimioterapia, incluso con márgenes para asegurar la

ausencia de enfermedad residual. Este planteamiento, explicaría que la realización de una peroperatoria o una comprobación radiológica de la pieza quirúrgica, al realizarse con estudio macroscópico sería imposible la distinción entre cicatriz tumoral (cambios postquimioterapia) de enfermedad residual, y sería la causa de las ampliaciones de márgenes. Respecto a los márgenes quirúrgicos, en la época de realización del estudio, considerábamos márgenes libres > de 10 mm de distancia al margen, márgenes próximos de 1 a 9 mm y márgenes afectos < de 1 mm. El porcentaje de márgenes afectos observados en la serie es del 15.9%. A pesar de la relación conocida del margen quirúrgico con la recidiva local, existen multitud de estudios de control locoregional en cáncer de mama con cirugía conservadora postquimioterapia neoadyuvante que hacen hincapié en el tipo molecular y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, como factores predictores de recidiva locoregional. Además, el impacto de la pCR en el control locoregional de la enfermedad es todavía más importante en los tumores con receptores hormonales negativos (90).

Por lo que se refiere al estudio de los volúmenes quirúrgicos, nos preguntamos si el patrón de respuesta había condicionado el volumen quirúrgico oncológico. Respecto a esta cuestión, hemos observado que aunque sí parece existir ciertas diferencias cuantitativas entre los volúmenes quirúrgicos según el tipo de respuesta, (respuesta completa 848.23 cm³, la respuesta concéntrica 1407.43 cm³ y la respuesta en nidos y mixta, 1817.75 cm³) estas diferencias no son estadísticamente significativas, por lo que hemos de concluir que el patrón de respuesta no condiciona diferencias importantes en el volumen quirúrgico. En cambio, al estudiar el volumen oncológico teórico postquimioterapia, sí que observamos diferencias en el grupo de las respuestas completas, respecto a los otros dos (concéntrica y en nidos celulares), que no tienen diferencias entre sí. Posteriormente pasamos a comparar las medianas del volumen oncológico teórico postquimioterapia y el volumen oncológico quirúrgico, siendo éste superior y encontrando diferencias estadísticamente significativas. Por este motivo, al no ajustarse los volúmenes nos preguntamos si estas diferencias eran debidas a la aplicación de técnicas de cirugía plástica

o a la presencia de microcalcificaciones. En estos dos grupos, encontramos igualmente diferencias estadísticamente significativas. Además, después consideramos que la comparación de los volúmenes debía realizarse en el grupo de las cirugías conservadoras, pues calculábamos también como volumen quirúrgico parte del volumen propio de la cirugía radical. Tampoco en este grupo se ajustan los volúmenes quirúrgicos al teórico postquimioterapia. Con estos resultados tenemos que concluir que los volúmenes quirúrgicos son superiores a los teóricos postquimioterapia, a pesar de si existir un claro *downstaging* del efecto de la quimioterapia, que calculamos también comparando los volúmenes teóricos prequimioterapia, y los volúmenes teóricos postquimioterapia. Estas diferencias entre el volumen quirúrgico y el volumen teórico postquimioterapia están también presentes en el grupo de respuestas concéntricas y en las respuestas en nidos celulares, es decir, son independientes del tipo de respuesta. Desde este punto de vista, podemos considerar que la ventaja quirúrgica de la QMTN no depende del patrón de respuesta a la quimioterapia. Existen varias posibles explicaciones a estos resultados. Por una parte, en nuestra Unidad de Mama, existe un porcentaje del 18 % de pacientes en las que la QMTN es el tratamiento primario, es decir su uso es muy frecuente y no sólo en el cáncer de mama localmente avanzado, sino en cáncer en estadios iniciales. En un estudio de Graham et al (91), se comunica un incremento del uso de la uso de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes de baja carga tumoral, con un porcentaje de 8.53%, muy inferior al nuestro. Así podemos suponer que existe un porcentaje de pacientes en las que la QMTN no persigue ningún beneficio desde el punto de vista quirúrgico, ya sea porque van a ser indicación de mastectomía independientemente de la respuesta, como es el caso del carcinoma inflamatorio o algunos tumores multicéntricos o por ser tumores no muy grandes en los que de igual manera estaría indicado una cirugía conservadora. Es decir, indicaríamos más la QMTN en función del tipo molecular que del probable beneficio quirúrgico, indicando QMTN en tumores con conservación posible, pero que por sus factores pronóstico tengan una alta probabilidad de respuesta (marcada proliferación, sobreexpresión de Her 2). Cabría preguntarse si existe algún

tamaño tumoral a partir del cual la QMTN puede incrementar la preservación mamaria. En algún estudio está comunicado que la QMTN incrementa las tasas de preservación mamaria en tumores de > de 5 cm, incluso se dice que podrían beneficiarse todos los tumores de > de 3 cm (91).

Otra posible explicación de la falta de correlación entre los volúmenes teórico postquimioterapia y quirúrgico podría ser debido a que la planificación quirúrgica no sólo considera la respuesta a la quimioterapia sino también el estadio inicial de la enfermedad, de tal manera que la cirugía pretende la exéresis de todo el lecho tumoral, ya sea con enfermedad residual o con cambios postquimioterapia. Por último, podríamos considerar también como explicación, el hecho de realizar estudio peroperatorio, ya sea histológico o radiológico. En el estudio macroscópico de los tumores postquimioterapia a veces, es difícil distinguir enfermedad residual de cambios posquimioterapia y es posible que acabemos realizando más ampliaciones de márgenes que pueden incrementar el volumen quirúrgico total. A pesar de no haber podido demostrar por la comparación de volúmenes quirúrgicos la adecuación estricta del volumen quirúrgico a la estimación teórica postquimioterapia que realiza la RNM, la serie muestra un baja tasa de mastectomía, del 32.7%, muy inferior a otras series de QMTN, que puede llegar hasta el 72% (siendo en esta serie el 68.9% no candidatas a conservación mamaria prequimioterapia) (91).

La principal limitación de este estudio, es la de no poder determinar el porcentaje de pacientes que requiriendo inicialmente mastectomía, se pudo realizar una cirugía conservadora después de la QMTN, es decir la verdadera tasa de conversión de mastectomía a cirugía conservadora. En un estudio de 168 pacientes de cáncer de mama localmente avanzado, con una media tumoral de 41.6 mm, en las que estaba indicado la realización de una mastectomía, después de la QMTN, al 72.3% de las pacientes se les practicó una cirugía conservadora con un uso de técnicas oncoplásticas en un 33.6 % (92).

En la última parte del estudio, nos preguntamos si el patrón de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante podía influenciar la supervivencia global y libre de enfermedad. El único patrón que presenta una supervivencia diferente es la respuesta completa, no evidenciándose ninguna diferencia entre el patrón de respuesta concéntrica y el de nidos celulares o parcheada. La supervivencia global con un seguimiento de 33 meses de media, de las pacientes sin respuesta completa es del 88.3% con un intervalo de 81.8-95%, inferior a las pacientes con respuesta completa. En cuanto a la supervivencia libre de recidiva, aunque sí parece existir diferencias en el trazado de la curva, no son estadísticamente significativas debido probablemente a la duración del seguimiento. Minckwitz et al. (27) demostraron que la pCR es un marcador subrogado de supervivencia para pacientes con tumores de alto índice proliferativo, con la excepción de tumores G1 con receptores hormonales positivos. Posteriormente Cortázar et al (68) concluyeron que en los tumores con receptores positivos pobremente diferenciados, la pCR es también un marcador subrogado de supervivencia.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

7.1.- Objetivo principal: Conclusión

Existen algunas variables clínicas e histológicas que determinan el patrón de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama, que condiciona una tasa de conservación mamaria del 67.3 %, sin embargo, los patrones de respuesta son independientes del volumen quirúrgico.

7.2.- Objetivos secundarios. Conclusiones

- Se confirma que existen distintos patrones histológicos de respuesta a quimioterapia neoadyuvante. El porcentaje de respuestas completas a la quimioterapia neoadyuvante es del 25.5%. Cuando no existe una respuesta completa, el patrón de respuesta más frecuente es en nidos celulares o parcheada (42%), concéntrica (21.9%) y mixta el 8.9%.

- Se confirma que existen parámetros clínicos e histológicos que permiten predecir el tipo de respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

Los factores predictores de la respuesta completa patológica completa, son en el estudio univariante: la ausencia de multicentricidad, el receptor de estrógeno negativo, el receptor de progesterona negativo, el grado histológico 3, el marcador de proliferación Ki 67 > 20 %, y la sobreexpresión de Her 2. En el estudio multivariado, sólo el receptor de estrógeno negativo y la sobreexpresión de Her 2 son factores predictores. El tipo subrogado Her 2 positivo es factor predictor de respuesta completa.

Los factores predictores de la respuesta concéntrica son, en el estudio univariado, el tamaño tumoral de < 5 cm, la ausencia de afectación ganglionar, el receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo, y la presencia de necrosis tumoral y de infiltrado inflamatorio. En el estudio multivariado, tamaño tumoral < 5 cm, ausencia de afectación ganglionar, y Ki 67 $> 20\%$ y necrosis tumoral El tipo subrogado triple negativo es predictor de respuesta concéntrica.

- Se confirma que el patrón de respuesta a quimioterapia neoadyuvante condiciona el porcentaje de cirugía conservadora y cambios en la técnica quirúrgica. En la respuesta concéntrica el porcentaje de cirugía conservadora es superior, es más frecuente la necesidad de marcaje prequirúrgico, la ampliación de márgenes intraoperatoria y el número de márgenes ampliados.
- Se confirma que existe un efecto de *downstaging* de la quimioterapia neoadyuvante, pero no hemos demostrado una correlación entre el tamaño tumoral oncológico teórico postquimioterapia y el volumen oncológico quirúrgico, siendo el volumen oncológico quirúrgico superior al teórico. Esta correlación es independiente del patrón de respuesta.
- Se confirma que el patrón de respuesta a quimioterapia neoadyuvante condiciona la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. El único patrón que impacta en la supervivencia global es la respuesta completa.

8. Reflexión final

8. Reflexión final

Después de 20 años de dedicación a la cirugía de mama y unos cuantos a este proyecto de quimioterapia neoadyuvante queda la extraña sensación de pensar que las conclusiones de este trabajo puedan cuestionar el paradigma quirúrgico de la quimioterapia neoadyuvante.

Existen variables clínicas que predicen el patrón de respuesta a QMTN. Existe un claro efecto de *downstaging* en los volúmenes tumorales que condiciona cambios en la técnica quirúrgica, pero que no modifica los volúmenes quirúrgicos, que son independientes del tipo de respuesta. El único patrón que impacta en la supervivencia es la respuesta completa.

Sabemos que la quimioterapia neoadyuvante permite adelantar el tratamiento sistémico y es un marcador de quimiosensibilidad, sin embargo, la tasa de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad es la misma que la de la quimioterapia neoadyuvante. Conocemos la importancia de la respuesta patológica completa como marcador subrogado de supervivencia, pero donde debemos centrar nuestra atención es en la enfermedad residual. El objetivo de la investigación translacional es la introducción de terapias dianas basadas en perfiles de riesgo individual. Por este motivo la quimioterapia neoadyuvante es el escenario perfecto de investigación. Debemos seguir en este entorno para diseñar nuevas terapias que permitan curar más pacientes con cáncer de mama.

Mientras tanto, como cirujana, seguiré rediseñando cirugías que cumplan las normas de mínima morbilidad ajustada al riesgo oncológico individual y a la respuesta claro.

No es difícil imaginar en un futuro próximo, con los avances en imagen, la capacidad de detectar la ausencia de enfermedad residual tras nuevas terapias. Quizás el trabajo de los cirujanos tenga los días contados.....

9. Bibliografía

9. Bibliografía

1.- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):E359-86.

2.- Lakhani SR, Ellis I., Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. World Health Organization Classification of Tumors: WHO Classification of Tumours of the Breast. International Agency for Research of Cancer. Lion, 2012. Fourth Edition.

3.- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2014.

4.- <https://cancer.gencat.cat/ca/incidencia>.

5.- Julie M. Hall J. M, Couse JF and Korach K S. The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogen Receptor Signaling. Published, JBC Papers in Press, July 17, 2001, *The Journal of Biological Chemistry* 2001; Vol. 276, No. 40, Issue of October 5, pp. 36869–36872, 2001. DOI 10.1074/jbc.R100029200

6.- Slamon, D. J. *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235, 177–182.

7.- Ellis, M. Overcoming endocrine therapy resistance by signal transduction inhibition. *Oncologist* 2004 (Suppl. 3), 20–26.

- 8.- Johnston, S. R., Martin, L. A., Leary, A., Head, J. & Dowsett, M. Clinical strategies for rationale combinations of aromatase inhibitors with novel therapies for breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007;7 106, 180–186.
- 9.- Arpino, G. *et al.* Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J. Natl Cancer Inst.* 2007; 99, 694–705.
- 10.- Cortés J, Saura C, Bellet M, Muñoz-Consuleo F, Ramírez –Merin N, Calvo V, Pérez J, Vidal M. Her 2 and hormone receptor positive breast cancer blocking the right target. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8, 307–311
- 11.- WHO Classification of Tumours of the Breast. International Agency for Research of Cancer. Lion, 2012. Fourth Edition.
- 12.- Perou Ch., Sorlie T, Elsen M, Van the Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et als Molecular portraits of human breast tumors. Letters to nature 2000; Nature/ vol 406; 17.
- 13.-Esposito A, Criscitello C, Curigliano G. Highlits from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with Classification, Prognostication, and prediction refinement to personalize the tretment of patients with early breast cancer. *Ecancer* 2015, 9:518. DOI 10.3332/ecancer.2015.518
- 14.- Bastien RR et als (2912) PAM50 breastcancer subtyping by RT-qPCR and concordance withstandard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 4 44 DOI: 10: 10.1186/1755-8794-5-44.
- 15.- Protocolo de cáncer de mama UFM HUB – ICO 2015. En edición a Noviembre de 2015.

16.- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breastconserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.

17.- Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-41.

18.- Haffty BG, Fischer D, Rose M. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautious interpretation of the data. *J Clin Oncol* 1991; 9:997-1004.

19.- Clarke M, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-106.

20.- Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998; 41:471-81.

21.- Audretsch W, Rezai M, Kolotas C. Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients. *Persp Plast Chir* 1998; 11:71-100.

22.- Clough KB, Kroll S, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104:409-20.

23.- Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, et al. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003; 237:26-34.

24.- Malter W, Kim V, Richters, Freidrich C Mallmann P, Kraemer S. Intraoperative Boost radiotherapy during targeted Oncoplastic breast reconstruction after IORT. *Int J Breast Cancer*; 2014; 637-671.

25.- Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-85.

26.- Newman LA. Surgical issues and preoperative systemic therapy. *Cancer Treat Res.*2008; 141:79-98.

27.- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 20;30 (15):1796-1804.

28.- Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E, Petit T, Rouanet P, Jassem J, Moldovan C, Bodmer A, Zaman K, Cufer T, Campone M, Luporsi E, Malmström P, Werutsky G, Bogaerts J, Bergh J, Cameron A, on behalf of the EORTC 100994/BIG 1-00 study investigators. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two steps approach analyses from the EORTC 100994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*, 2014; 25 (6):1128-36.

29.- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Majiá JA, Symmans WF, González-Angulo Am, Hennessy B, Green M, Cristodanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long term survival in

patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008; 10; 26 (8) 1275-81.

30.-González–Angulo AM, Morales Vázquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 2007; 608:1-22.

31.- Sahoo S, Lester S. Pathology of Breast Carcinomas after neoadjuvant Chemotherapy. An overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2009; Vol 133.633-642.

32.- Nahleh Z. Neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer: a review of current practice and future outlook. *Med Oncol*. 2009; 27(2):531-9. DOI 10.1007/s12032-009-9244-6. Epub 2009 Jun 10.

33.- Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, Buzdar AU, Smith IE, Symmans WF, Singh B, Winer EP. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathological assessment and systemic issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 10; 26 (5):814-9

34.-Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al Preoperative chemotherapy: updates on national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778.

35.- Pu RT; Schott AF, Stutz DE, Griffith KA, Kleer CG. Pathologic of breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy: importance of tumor necrosis *Am J Sur Pathol* 2005; 29:354-358.

36.-Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, et al Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the european organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224.

37.- Rouzier R, Mathieu Mc, Siederis L et al Breast conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004; 101:918.

38.- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP, Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:188.

39.- Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, Pockaj BA, Khouri N, Hylton NF, Miller MJ, Whelan T, Pierce LJ, Esserman LJ, Newman LA, Smith BL, Bear HD, Mamounas EP. Statement of the science concerning local regional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin oncol* 2008 10; 26(5):791-7.

40.- Christy CJ., Thoresteinsson D, grube BJ, black D, abu-Khalaf M, Chung Gc; Digoanna MP, Miller K, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Tavassoli Fa, Lannin DR. Preoperative chemotherapy decreases the need for re-excision of breast cancers between 2 and 4 cm diameter. *Ann Surg Oncol*.2009; 16(3):697-702. Epub 2009 Jan 9.

41.- Londero V. Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G et al. Locally advnced breast cancer: comparision mammography, sonography and MR imaging in evaluation of resudual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004; 14:1371-9.

42.- Lian-Ming Wu, Jia-ni Hu, Hai- Yan Gu, Jia Hua, Jie Chen, Jian-Rong Xu. Can diffusion weigthted MR imaging and contrast –enhanced MR imaginsg precisely evaluate ans predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer?
Breast Res Treat 2012; 135:17-28. DOI 10.1007/s10549-012-2033-5

43.- M.B. Lobbes Treatment response evaluation by MRI in breast cancer patients receiving neoadjuvant cheotherapy: there is moret han just pathological

response prediction. Breast Cancer Res Treat 2012. DOI 10.1007/s10549-012-2180-8

44.- Loo CE, Straver ME; Rodenhuis S et als (2011). Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. J Clin Oncol 2012; 29:660-666.

45.-Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan; 45 (2):228-47.

46.- WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset publication No. 48. 1979.

47.- Apple S, Suthar F. How do we measure a residual tumors size in histopathology (tha gold estandard) after neoadjuvant chemotherapy?. The breast 2006;15,370-376.

48.- Fisher ER, Wang J, Bryan J, Fisher B, Mamounas E, Wolkmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) B-18. Cancer 2002; 95:681-95.

49.- Ogston KN, Miller ID, Payne et als. A new histological grading system to assess response of breast carcinomas to primary therapy: prognostic significance and survival. Breast, 2003; 12:320-327.

50.- Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. Histopathology 2007; 50, 409-417.

51.-Newman LA, Pernick NL, Adsay V et al. Histopathologic evidence of tumour regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol* 2003; 10, 734-739.

52.- Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastasis following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23; 9304-9311.

53.- Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and Her-2 in breast cancer- a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005; 23; 2477-2492.

54.- Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39; 1221-1228.

55.- Pinder S, Rakha E.A, Purdie C, Barlett J, Francis A, et als. Macroscopic handling and reporting of breast cancer specimens pre- and post-neoadjuvant chemotherapy treatment: review of pathologic issues and suggested approaches. *Histopathology* 2015, DOI:10.1111/his.12649.

56.- Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993 Jun; 16(3):223-8.

57.- Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma

of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg.* 1995 Mar; 180(3):297-306.

58.- Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003 Oct; 12(5):320-7.

59.- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4414-4422.

60.- Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW, Klauber-DeMore N, Halle J, Sawyer L, Moore DT, Graham ML. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 3 97(15):1137-42.

61.- Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine years results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:96-102.

62.- Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24:2019-27.

63.- Kuromozi S, Inoue K, Takei H, Matsumoto H, Kurosumi M et al. ER, PgR, Ki 67, p27 an histological grade as predictors of pathological complete response in patients with Her 2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin and

cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer* (2015) 15: 622
DOI 10.1186/s 12885-015-1641-y.

64.- Lips E, Michaut M, Hoogstraat M, Mulder L, Besselink N, Koudijs M et al. Next generation sequencing of triple negative breast cancer to find predictors for chemotherapy response. *Breast Cancer Research* 2015; 17:134 DOI 10.1186/s 13058-015-0642-8.

65.- Faló C, Moreno A, Varela M, Lloveras B, Figuera A, Escobedo A. Her - 2/neu status and response to CMF: retrospective study in a series of operable breast cancer treated with primary CMF Chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133; 423-429.

66.- Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, et al: Her 2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:209-229.

67.- Parekh T, Dodwell D, Sharma N, Shaaban AM. Radiological and pathological predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a brief literature review. *Pathobiology* 2015; 82:124-132. DOI 10.1159/000433582.

68.- Cortazar P, Zahng L, Untch M, et al. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 12 164-172.

69.- Alvarado-Cabrero I, Alderete- Vazquez G; Quintal-Ramirez M. Patino M, Ruiz E. Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status; her 2/Neu, and gross pathologica findings. *Ann Daign. Pathol.* 2009; 13; 151-157.

70.-Guarneri V, Broglio K, Kau SW et al. Prognostic value of pathologic response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J. clin. Oncol*, 2006; 24; 1037-1044.

71.- Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M et al. Loss of Her 2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res*. 2009; 15; 7381-7383.

72.- Untch M, Fasching PA; Konecny GE et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J. Clin Oncol*. 2011; 9:3351-3357.

73.- Chevallier B. Roche H. Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (EFC-HD) results in high histologic response rate. *Am J. Clin Oncol*. 1993; 16; 223-228.

74.- Buzdar A U, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, epirubicin and Cyclophosphamide chemotherapy and concurrent Trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13(1), 228-233.

75.- Pernas S, Gil-Gil M, Ochoa M, Gumà A, Climent F, Petit A, Pla MJ, García Tejedor A, López Ojeda A, Falo C, Fernández Ortega A, Mesía C, Pérez-Martin FJ, Urruticoechea A, Germà JR. Efficacy and safety of concurrent trastuzumab plus weekly paclitaxel-FEC as a primary therapy for HER2-positive breast cancer in everyday clinical practice. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134:1161-1168 DOI 10.1007/s10549-012-2149-7.

76.- Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, Ashley S, Walsh G, Smith IE. Pathologic complete response and residual disease DCIS following chemotherapy for breast carcinoma. *Br J. Cancer* 2006; 94; 358-362.

77.- Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S et al. Residual ductal carcinoma in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J. Clin Oncol.* 2007; 25: 2650-2655.

78.- Teifke A, Behr O, Schmidt M et al. Dynamic MR imaging of breast lesions correlation with microvessel distribution patterns and histological characteristics of prognosis. *Radiology* 2006; 239; 351-60.

79.- Semenza GL. The hypoxic tumor microenvironment: a driving force for breast cancer progression. *BBAMCR* 2015- 17598; No of pages; 10; 4C: 3,4,6,7,8. Article in press.

80.- The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portrait of human breast tumors. *Nature* 490 2012; 61-70.

81.- Cosse JP, Michiels C. Tumor hypoxia affects the responsiveness of cancer cells to chemotherapy and promotes cancer progression. *Anticancer Agents Med Chem* 2008, 8 790-7.

82.- Dongfeng H, Daqing M, Erhu J. Dynamic Breast Magnetic Imaging: pretreatment prediction of tumor response to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2012 Vol 12. No 2, 94-101.

83.- Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, Salgado R, Denkert C et al. RAS/MASP1 activations is associated with reduced tumor infiltrating

lymphocytes in triple negative breast cancer: therapeutic cooperation between MEK and PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. *aacrjournals*, 2015; October 29,2015; DOI 10.1158/1078-0432.CCR-15-1125.

84.- Adams S, Gray RJ; Demaria S, Goldstein L, Pérez EA, Shulman LN et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. ECOG 2197 and ECOG 1199. *J. Clin. Oncol* 2014; 20 (32(27):2959-66.

85.- Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 2014; 25 (3):611-8.

86.- Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Kaluschem F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eyden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, Perez A, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals on Oncology* 2015; 26:259-271. DOI 10.1093/annonc/mdu450.

87.- Mc Guire K P, Hwang S, Cantor A, Golshan M, Meric- Bernstam F et al. Surgical Patterns of care in patients with invasive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy and breast magnetic resonance imaging: results of a secondary analysis of TBCRC017. *Ann Surg Oncol* 2015, 22:75-81.

88.- Chen JH, Bahri S, Metha RS; Carpenter PM, Chen WP, Fwu PT, Hsiang DJ, Lane KT, Butler JA, Su MY. Impact of factors affecting the residual tumor size diagnosed by MRI following neoadjuvant chemotherapy in comparison to pathology. *J Surg Oncol*. 2014; 109 (2): 158-67.

89.- Marinovich MJ, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Von Minckwitz G, Mamouna E, Brennan M, Ciatto S, Houssami N. Metaanalysis of agreement

between MRI and Pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2013 Sep 17; 109 (6):1528-36.

90.- Swisher SK, Vila J, Tucker SL, Bedrosian I, Shaitelman SF et al. Locoregional control according to breast cancer subtype and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Ann Sur Oncol* 2015. DOI 10.1245/s10434-015-4921-5.

91.- Graham PJ, Brar M S Foster T, Mc Call M, Bouchard-Fortier A et al. Neoadjuvant Chemotherapy for breast cancer. Is practice changing? A population-based review of current surgical trends. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3376-3382 DOI 10.1245/s10434-015-4714-x.

92.- Barranger E, Antomarchi J, Chamorey E, Cavrot C, Flipo B, Follan P et al. Effect of neoadjuvant chemoteherapy on the surgical treatment of patients with locally advanced breast cancer requiring initial mastectomy. *Clin Breast Cancer* 2015. Vol 15, No 5 231-5.

10. Anexos

10. Anexos

Anexo 1: Indicaciones de Quimioterapia Neoadyuvante en la Unidad funcional de mama HUB-ICO.

Indicaciones de Quimioterapia neoadyuvante

Las indicaciones de QMTN fueron las siguientes:

- Tumores T1N1 o T2N0-1 quimiosensibles, es decir preferentemente con Receptores hormonales negativos, grado histológico alto, sobreexpresión de Her 2 o un índice de proliferación alto > 20%
- Tumores localmente avanzados (T3-4 o N2-3), a excepción de pacientes de > 60 años con tumores Her 2 negativos y Receptores hormonales positivos en los que el tratamiento hormonal primario se consideró mejor opción.

Esquemas de tratamiento

Los esquemas de tratamiento incluyen antraciclinas y taxanos de forma secuencial.

Tumores Her 2 negativos:

- **ACx4→T x 4:** 4 ciclos de AC (Adriamicina 60 mg/m²+ Ciclofosfamida 600 mg/m²) cada 21 días seguidos de 4 ciclos de Docetaxel 100 mg/m² cada 21 días.
- Después de la cirugía se indicó tratamiento hormonal como mínimo 5 años si el tumor era Receptores hormonales positivos.
- En pacientes mayores de 65 años se valoró como opción substituir el Docetaxel por Paclitaxel 80 mg/m² semanal durante 12 ciclos.

Tumores Her 2 positivos:

- **Esquema de Buzdar modificado:** Paclitaxel 80 mg/m² semanal durante 12 semanas asociado a Trastuzumab 2mg/kg semanal, seguido de FEC (5-Fluouracilo 500 mg/m², Epirubicina 75 mg/m² y Ciclofosfamida 500 mg/m²) cada 21 días durante 4 ciclos asociados a Trastuzumab 2 mg/kg semanal durante 12 semanas.
- Trastuzumab semanal, hasta completar 1 año de tratamiento.

Anexo 2: Clasificación TNM y pTNM (2010, UICC 7º edición)

Tumor primario

Tx el tumor primario no puede ser evaluado

T0: No evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Carcinoma ductal in situ

Tis (LCIS) Carcinoma lobulillar in situ

Tis (Paget) Enfermedad de Paget sin carcinoma asociado

T1 Tumor de ≤ 2 cm de diámetro máximo

T1 mic Microinvasión, 0,1cm de dimensión máxima

T1a tumor >0.1cm pero ≤ 0,5 cm de dimensión máxima

T1b Tumor >0.5 cm pero ≤ 1 cm de dimensión máxima

T1c Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm de dimensión máxima

T2 Tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm de dimensión máxima

T3 Tumor > 5 cm de dimensión máxima

T4

T4a Extensión a pared torácica (no incluye músculo pectoral)

T4b Edema (piel de naranja), ulceración de la piel o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama

T4c T4a + T4b

T4d Carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx No pueden ser evaluado (ejemplo previamente resecados)

N0 Sin metástasis en ganglios regionales

N1 Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles nivel I, II axilar

N2 Metástasis en ganglios ipsilaterales fijos o adheridos entre sí del nivel I,II o en mamaria interna ipsilateral sin evidencia de enfermedad axilar

N2a Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras

N2b Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral sin evidencia de enfermedad axilar

N3 Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares del nivel I-II o metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con afectación de los niveles I y II o metástasis supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación simultánea de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna.

N3a Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales y ganglios axilares.

N3b Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares.

N3c metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Ganglios linfáticos regionales postcirugía

pNx No evaluables

pN0 Sin afectación histológica, sin examen adicional para células tumorales aisladas (CTA)

pN0(i-) Sin afectación histológica, inmunohistoquímica negativa.

pN0(i+) Presencia de grupos de celulares tumorales de menos de 0.2 mm detectadas por tinción de hematoxilina-eosina o inmunohistoquímica.

Incluye la presencia de menos de 200 células en una única sección histológica.

pN0(mol-) Sin metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).

pN0(mol+) Sin metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR).

pN1mic Nidos tumorales > 0.2mm, pero < 2mm de dimensión máxima. Presencia de más 200 células de forma aislada o formando agregados en una única sección histológica.

pN1 Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares y/o metástasis microscópicas en ganglios de cadena mamaria interna detectadas por biopsia pero no clínicamente aparentes.

pN1a Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares con al menos una que mida más de 2 mm.

pN1b Metástasis microscópicas en ganglios de cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes.

pN1c Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares y en ganglios de la cadena mamaria con enfermedad microscópica detectada por biopsia, sin clínica aparente.

pN2 Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en ausencia de metástasis ganglionares axilares.

pN2a Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de > 2 mm).

pN2b Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes, en ausencia de ganglios axilares.

pN3 Metástasis en > 10 ganglios axilares, o ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de > 1 ganglio axilares ipsilaterales o > de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de cadena mamaria

interna ipsilateral no clínicamente aparentes o metástasis de ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

pN3a Metástasis en > 10 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de > 2 mm) o metástasis en ganglios ipsilaterales infraclaviculares

pN3b Metástasis ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de > 1 ganglio axilar ipsilateral o > de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes

pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Metástasis a distancia

Mx Desconocidas

M0 No metástasis

M1 Metástasis

Agrupación por estadios

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1**	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1**	N1	M0
Estadio IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Estadio IIIA	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
	T1**	N2	M0
	T2	N2	M0
Estadio IIIB	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIC	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

**T1 incluye T1mic

Anexo 3: Clasificación de la OMS (4ª Edición)

TUMORES EPITELIALES
Carcinoma microinvasivo
Carcinoma de mama infiltrante
Carcinoma infiltrante de tipo no especial (NST)
<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma pleomórfico• Carcinoma con células gigantes del estroma osteoclasto-like• Carcinoma con diferenciación coriocarinosomatosa• Carcinoma con diferenciación melanocítica
Carcinoma infiltrantes lobulillar
<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma lobulillar clásico• Carcinoma lobulillar sólido• Carcinoma lobulillar alveolar• Carcinoma lobulillar pleomórfico• Carcinoma túbulolobulillar• Carcinoma lobulillar mixto
Carcinoma tubular
Carcinoma cribiforme
Carcinoma mucinoso
Carcinoma con diferenciación medular
<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma medular• Carcinoma medular atípico• Carcinoma infiltrante NST con diferenciación medular
Carcinoma con diferenciación apocrina
Carcinoma con diferenciación a células en anillo de sello
Carcinoma infiltrante micropapilar
Carcinoma metaplásico de tipo no especial
<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma adenoescamoso de bajo grado• Carcinoma metaplásico fibromatosis-like• Carcinoma de células escamosas• Carcinoma de células fusiformes

<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal<ul style="list-style-type: none">• Diferenciación condral• Diferenciación ósea• Otros tipos de diferenciación mesenquimal• Carcinoma metaplásico mixto• Carcinoma mioepitelial
Tumores raros
Tumores epiteliales-mioepiteliales
Adenoma pleomórfico
Adenomioepitelioma
<ul style="list-style-type: none">• Adenomioepitelioma con carcinoma
Carcinoma adenoide quístico
Lesiones precursoras
Carcinoma ductal in situ
Neoplasia lobulillar
<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma lobulillar in situ<ul style="list-style-type: none">• Clásico• Pleomórfico• Hiperplasia lobulillar atípica
Lesiones intraductales proliferativas
Hiperplasia ductal usual
Lesión de células columnares
Hiperplasia ductal atípica
Lesiones papilares
Papiloma intraductal
<ul style="list-style-type: none">• Con hiperplasia atípica• Con carcinoma ductal in situ• Con carcinoma lobulillar in situ
Carcinoma papilar intraductal
Carcinoma papilar encapsulado
<ul style="list-style-type: none">• Carcinoma papilar encapsulado con invasión
Carcinoma papilar sólido
<ul style="list-style-type: none">• In situ• Invasivo

Proliferaciones benignas epiteliales

Adenosis esclerosante

Adenosis apocrina

Adenosis microglandular

Cicatriz radial

Adenosis

- Adenoma tubular
- Adenoma lactante
- Adenoma apocrino
- Adenoma ductal

TUMORES MESENQUIMALES

Fascitis nodular

Miofibroblastoma

Fibromatosis de tipo desmoide

Tumor inflamatorio miofibroblástico

Lesiones vasculares benignas

Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma

Tumor de células granulares

Tumores benignos de la vaina nerviosa

Lipoma

Liposarcoma

Angiosarcoma

Rabdomiosarcoma

Osteosarcoma

Leiomioma

Leiomiosarcoma

TUMORES FIFROEPITELIALES

Fibroadenoma

Tumor Phyllodes

Hamartoma

TUMORES DEL PEZÓN

Adenoma del pezón

Tumor siringomatoso

Enfermedad de Paget del pezón

LINFOMA MALIGNO

Linfoma de células B

Linfoma Burkitt

Linfoma de células T

Linfoma de células B tipo MALT

Linfoma folicular

TUMORES METASTÁSICOS

TUMORES DE LA MAMA MASCULINA

Ginecomastia

Carcinoma

- Infiltrante
- In situ

PATRONES CLÍNICOS

Carcinoma inflamatorio

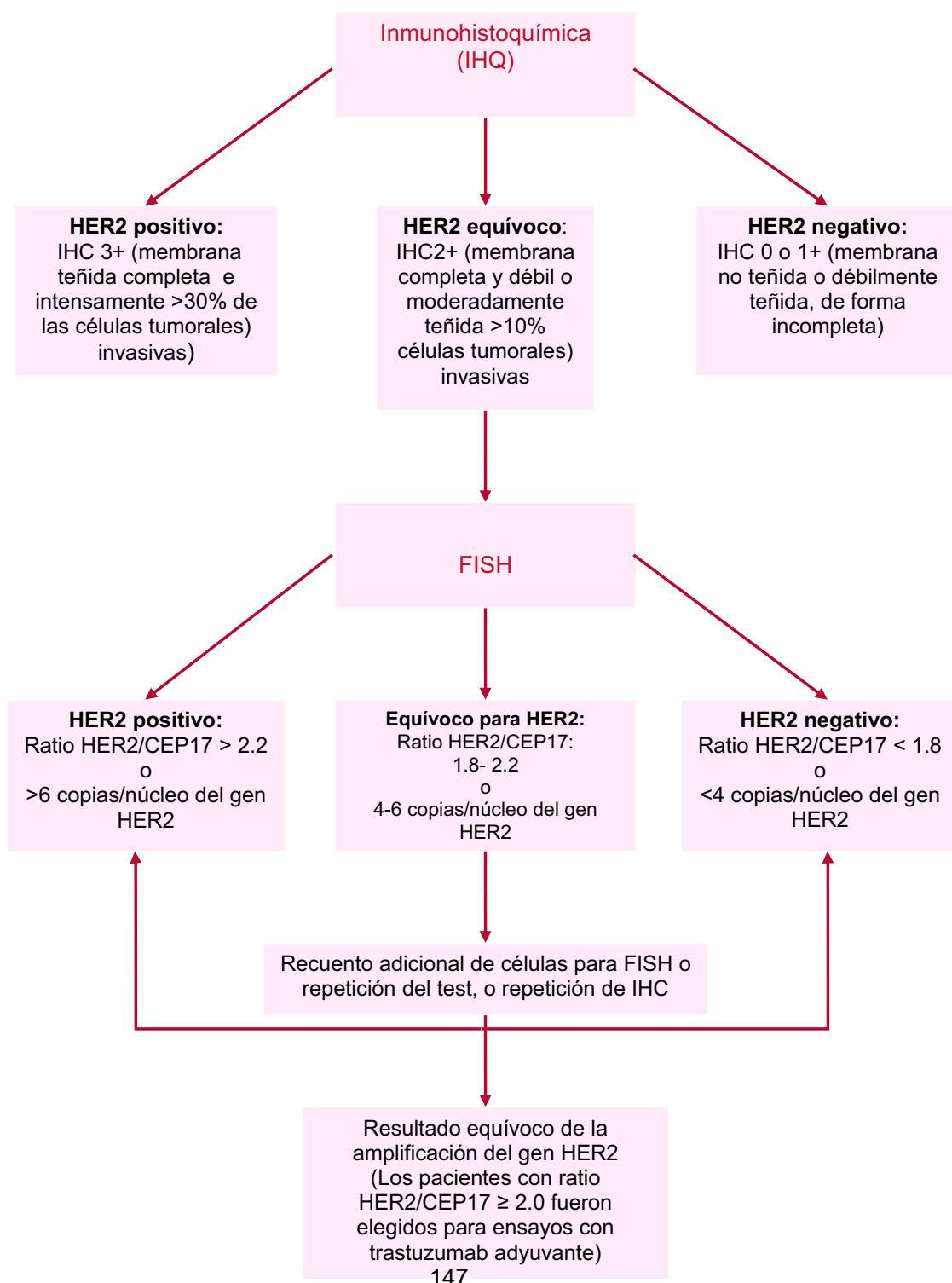
Carcinoma de mama bilateral

Anexo 4: Clasificación de Nottingham

Característica	Puntuación
Formación de glándulas	
>75%	1
10-75%	2
<10%	3
Pleomorfismo nuclear	
Núcleos pequeño y regulares	1
Aumento moderado del tamaño y variabilidad	2
Variabilidad marcada	3
Mitosis	
<4	1
5-9	2
>10	3

Grado final	
Grado 1	Puntuación total= 3-5
Grado 2	Puntuación total= 6-7
Grado 3	Puntuación total= 8-9

Anexo 5: guía ASCO para la determinación de Her 2



11. Abreviaturas

11 . Abreviaturas

AC	→	Adriamicina y ciclofosfamida
AI	→	<i>Aromatasa inhibitor</i>
AKT	→	Proteína tirosin quinasa
CAP	→	<i>College of American Pathologists</i>
BAG	→	Biopsia con aguja gruesa
EBCTG	→	<i>Early trialist and collaborative group</i>
ED	→	<i>Estable disease</i>
EE	→	Enfermedad estable
EGF	→	<i>Epidermal growth factor</i>
EGFR	→	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EORTC	→	<i>European Organization for research and treatment of cancer</i>
ER	→	<i>Estrogen receptor</i>
Her 2	→	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HUB	→	Hospital Universitari de Bellvitge
IC	→	Intervalo de confianza
ICO	→	Institut Català d'Oncologia
MTOR	→	<i>Mechanistic target of rapamycin</i>
NSABP	→	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project</i>
OMS	→	Organización Mundial de la salud
OR	→	<i>Odds Ratio</i>
pCR	→	<i>Pathologic complete response.</i>
PD	→	<i>Progression disease</i>
PI3K-AKT		Fosfoinositida 3 quinasa
pNR	→	<i>Non pathological response</i>
pPR:	→	<i>Pathological partial response</i>
PRO	→	Progresión de la enfermedad
QMT	→	Quimioterapia
QMTN	→	Quimioterapia neoadyuvante
RC	→	Respuesta completa
RCB	→	<i>Residual Cancer Burden</i>
RE	→	Receptor de estrógeno.
RP	→	Respuesta Parcial
RP	→	Receptor de Progesterona
RECIST	→	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RH	→	Receptores Hormonales
RNM	→	Resonancia Nuclear Magnética
SERM	→	Modulador específico del receptor de estrógeno.
UFM	→	Unitat Funcional de Mama
UICC:	→	International Union against Cancer
TKI	→	<i>Tyrosin kinase inhibitor</i>