



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE DE LA MAMA.
PRONÓSTICO A LARGO PLAZO.**



Autor:

Cristina Castellet Roig

Bajo la dirección de:

Prof. Ramón Carreras Collado

Dr. Francesc Tresserra Casas

Programa de Doctorado en Ginecología y Obstetricia
Departamento de Pediatría, Obstetricia Y Ginecología y Medicina Preventiva
Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Barcelona

2022

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Desconozco la importancia que se le da a estas líneas en otros trabajos, sin embargo, en mi caso nada del esfuerzo realizado habría salido adelante sin la ayuda recibida. Dejando atrás los resultados obtenidos y la repercusión que nuestro trabajo podrá tener en el ámbito científico, me gustaría poder transmitir el verdadero valor que merecen mis palabras de agradecimiento.

En primer lugar, me gustaría darle las gracias a mi director de la tesis doctoral, el Dr. Francesc Tressera, por todo el tiempo y cariño que le ha dedicado a este trabajo. Sin su energía y capacidad para motivar no estaría escribiendo estas líneas. Gracias por estar siempre disponible, por ser tan resolutivo y por ayudarme siempre con buena cara en todo el proceso del doctorado.

Me gustaría también mostrar mi más sincero agradecimiento a mi tutor el profesor Dr. Ramón Carreras por creer en nuestro proyecto desde el principio y por su apoyo en todo momento.

Aprovecho esta oportunidad para agradecer al Hospital Universitario Dexeus y a todo el personal por haberme acompañando y enseñado durante los 4 años de residencia. No puedo olvidar la inmensa ayuda que he recibido de Nacho y Sandra, nuestros estadísticos. Nos habéis facilitado la ardua tarea que implica la recogida de datos y más aún la difícil interpretación estadística de los mismos. Gracias al equipo de oncología por enseñarme con paciencia y dedicación pero sobre todo, al Dr. Rafael Fábregas por su tiempo y sabios consejos.

Gracias a mis padres por inculcarme la importancia del esfuerzo y del trabajo bien hecho. Parecía que tras la preparación del MIR, el post-MIR y la residencia las emociones empezaban a calmarse pero vino el doctorado. Siempre me habéis apoyado, animado y acogido con cariño ante cualquier momento de debilidad. Gracias a mis hermanos por su sentido del humor, admiración y por creer siempre en mí. También a mis cuñadas por haberme apoyado y animado durante todos estos años de formación. Gracias a Cristian, mi marido, que se ha enzarzado conmigo en este proyecto desde el principio, por su apoyo incondicional, su sonrisa y su paciencia. Vivir con un residente y doctorando no es tarea fácil, tu has sabido motivarme y conducirme durante este tiempo sin poner malas caras.

A mis mejores amigos, que han tenido la paciencia de mantenerse en contacto conmigo y quererme a pesar de mi apretada agenda durante estos últimos años. Gracias Andrea Feu, amiga de la universidad y casualmente, prima del Dr. Tresserra por aceptar leer la tesis con tanto entusiasmo y por darme tu opinión como buena patóloga y amiga. Gracias a mi tía postiza Alicia Izquierdo por echarme una mano con todos los trámites de la universidad y el depósito de tesis

incluso estando de vacaciones. Gracias a Clara Soler, artista del diseño, por darle un toque creativo al trabajo y animarnos a todos la lectura.

No quiero concluir sin darle las gracias al Dr. Jordi Rabasa por animarme a llevar a cabo una tesis doctoral y a la Dra. Sofía Gaggiotti por darme el último empujón para tomar finalmente la decisión. Gracias por ayudarme con toda la burocracia, los líos con la bibliografía pero sobre todo, por transmitirme tu afán investigador y por ayudarme siempre con tu gran sonrisa. Gracias también a Lluç Coll por responder con sentido del humor y paciencia a mis insaciables preguntas sobre el programa Zotero. Detrás de cualquier trabajo hay quien permanece a la sombra pero sin el trabajo de Manuel Sánchez-Prieto y María Pellisé nada de lo que habéis leído se habría podido plasmar. Han colaborado conmigo en la recogida de datos de forma totalmente voluntaria y altruista durante el poco tiempo libre que deja la residencia.

Muchas gracias a todos.

1 ABREVIATURAS	13
2 INTRODUCCIÓN	19
2.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	23
2.2 FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS	28
2.2.1 Factores de riesgo no modificables	
2.2.2 Factores de riesgo modificables	
2.3 FACTORES PRONÓSTICOS MORFOLÓGICOS	32
2.3.1 Tamaño tumoraL	
2.3.2 Afectación ganglionar	
2.3.3 Tipo histológico	
2.3.4 Grado histológico	
2.3.5 Invasión linfovascular	
2.3.6 Linfocitos intratumorales	
2.3.7 Estado del margen de resección	
2.4 FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS INMUNOHISTOQUÍMICOS	41
2.4.1 Receptores hormonales	
2.4.2 HER2	
2.4.3 KI67%:	
2.4.4 P53	
2.4.5 PDL1	
2.4.6 Marcadores mioepiteliales	
2.4.7 Subtipo molecular subrogado	
2.4.8 Firmas genéticas	
2.5 CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE	52
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	57
3.1 Justificación de la conveniencia de llevar a cabo el proyecto	59
3.2 Hipótesis de trabajo	59
3.3 Objetivos	60
4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
4.1 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO	65
4.1.1 Contexto del estudio	
4.1.2 Criterios de inclusión	
4.1.3 Criterios de exclusión del estudio	
4.2 VARIABLES	66
4.2.1 Variables a considerar	
4.2.2 Tamaño del tumor	
4.2.3 Tipo histológico	

4.2.4	Grado histológico	
4.2.5	Estudio del ganglio centinela	
4.3	DETERMINACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS	72
4.3.1	Determinación de receptores hormonales	
4.3.2	Determinación de HER2/neu	
4.3.3	Determinación de Ki67	
4.4	MÉTODOS ESTADÍSTICOS	74
4.4.1	Cálculo del tamaño de la muestra	
4.4.2	Métodos estadísticos para el análisis	
5	RESULTADOS	77
6	DISCUSIÓN	125
7	DEBILIDADES	141
8	CONCLUSIONES	145
9	BIBLIOGRAFÍA	151

1

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer.
ASTRO: American Society for Radiation Oncology.
BPP: Biopsia Por Punción.
BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.
CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante.
CDIS: Carcinoma Ductal In Situ.
CISH: Chromogenic In Situ Hybridization.
CITNE: Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial.
CLI: Carcinoma Lobulillar Infiltrante.
CMI: Carcinoma Micropapilar Infiltrante.
CMIP: Carcinoma Micropapilar Infiltrante Puro.
CMIM: Carcinoma Micropapilar Infiltrante Mixto.
CTA: Células TumORAles Aisladas.
EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group.
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.
EMA: Epithelial Membrane Antigen.
ESMO: European Society of Medical Oncology.
Exp: Exponencial.
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization.
GC: Ganglio Centinela.
HE: Hematoxilina Eosina.
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.
IC: Intervalo de confianza del 95%.
IHQ: Inmunohistoquímica.
IMC: Índice de Masa Corporal.
LZTS1: Leucine Zipper Tumour Suppressor 1.
mol: Molecular.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
OR: Odds Ratio.
OS: Overall Survival.
PDL-1: Programmed Death-Ligand 1.
PFS: Progression Free Survival.
PSM: Propensity Score Matching.
QTA: Quimioterapia.
RA: Receptor de Andrógenos.

RE: Receptor de Estrógenos.
REDCap: Research Electronic Data Capture.
RH: Receptores Hormonales.
ROR: Risk of Recurrence.
RP: Receptor de Progesterona.
SEE: Supervivencia Específica de la Enfermedad.
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results.
SHBG: Sexual Hormone Binding Globuline.
Sig: Significación.
SISH: Silver In Situ Hybridization.
SSO: Society of Surgical Oncology.
THS: Tratamiento Hormonal Substitutivo.
TILs: Tumor Infiltrating Lymphocytes.
TN: Triple Negativo.
VECFG-C: Vascular Endothelial Growth Factor C.

2

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye una patología muy heterogénea y multifactorial. Sus características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares determinarán en la gran mayoría de los casos el pronóstico de la enfermedad influyendo tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad.

Clásicamente eran los factores morfológicos los que eran considerados a la hora de establecer el comportamiento del tumor. Entre ellos destacan el tamaño tumoral, el tipo histológico, el grado de diferenciación histológico y la presencia de metástasis, tanto ganglionares como a distancia. Estos factores eran y continúan siendo tan importantes y determinantes que, tanto el tamaño tumoral como la presencia de metástasis ganglionares y/o a distancia, se recogen en el sistema TNM de clasificación de los tumores. Éste representa un sistema de clasificación estandarizado, reproducible y fácilmente comparable para obtener datos pronósticos.

Posteriormente aparecieron factores pronósticos y predictivos detectables mediante técnicas de inmunohistoquímica que permitían su interpretación en secciones histológicas en áreas tumorales. Los factores más relevantes en esta categoría son los receptores hormonales tanto de estrógenos como de progesterona, la sobreexpresión de HER2 y el índice proliferativo celular.

Las técnicas moleculares actuales permiten la secuenciación de múltiples genes, muchos de ellos implicados en la tumorigénesis y en la respuesta a tratamientos neo o adyuvantes. Las determinaciones inmunohistoquímicas son marcadores subrogados de la clasificación molecular del cáncer de mama donde figuran cuatro tipos: luminal A, luminal B, HER2, y triple negativo. Éstas se correlacionan de forma muy estrecha con el pronóstico y ofrecen opciones terapéuticas en función del tipo de lesión.

En estos momentos nos encontramos ante un modo de enfocar el manejo del cáncer de mama de forma personalizada en función de las características moleculares del tumor. Han aparecido en el mercado varias firmas genéticas que determinan distintas alteraciones genéticas en el tumor estableciendo un pronóstico y determinando el grado de respuesta al tratamiento.

A medida que han evolucionado los métodos diagnósticos también han evolucionado los tratamientos aplicados al cáncer de mama. De esta forma se ha pasado de tratamientos altamente radicales con resección completa de la glándula junto con músculo pectoral, a tratamientos cada vez más conservadores y limitados a la extirpación del tumor con márgenes de seguridad o mastectomías con conservación de piel y complejo areola-pezones. En el tratamiento regional se ha

INTRODUCCIÓN

pasado de unas extensas linfadenectomías axilares a la biopsia selectiva del ganglio centinela con el que se establece la estadificación ganglionar de forma precisa con una cirugía mínima y complicaciones prácticamente nulas. Todo ello ha sido posible también gracias a la evolución de la oncología radioterápica con métodos más selectivos y efectivos y a la de la oncología médica con tratamientos más específicos del tipo de tumor.

La clasificación del cáncer de mama según el tipo histológico constituye un ejemplo de la heterogeneidad de la lesión. Esta clasificación atiende básicamente a criterios morfológicos y se clasifica en una u otra categoría en función de las características de la lesión y las estructuras que forma. Se ha visto que algunas variantes histológicas constituyen por sí solas un factor pronóstico independiente de otros factores pronósticos del cáncer de mama. El Carcinoma Micropapilar Infiltrante es una variante histológica descrita relativamente de forma reciente y en la que existe controversia sobre si realmente representa un factor pronóstico por sí sola. Ello se basa en la afinidad que este tipo histológico por invadir espacios vasculares y afectar a ganglios linfáticos lo que tendría que estar relacionado a priori, con una disminución tanto en la supervivencia global como a la supervivencia libre de enfermedad.

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial con aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en el año 2020 (1). Es el responsable de casi un total de 10 millones de muertes en ese mismo año. Según los últimos datos publicados por la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama es el más frecuente a nivel mundial con una incidencia de 2,26 millones. Se sitúa por delante del cáncer de pulmón con un total de 2,21 millones de casos y del cáncer colonorrectal con una incidencia de 1,93 millones (1) (Figura 1).

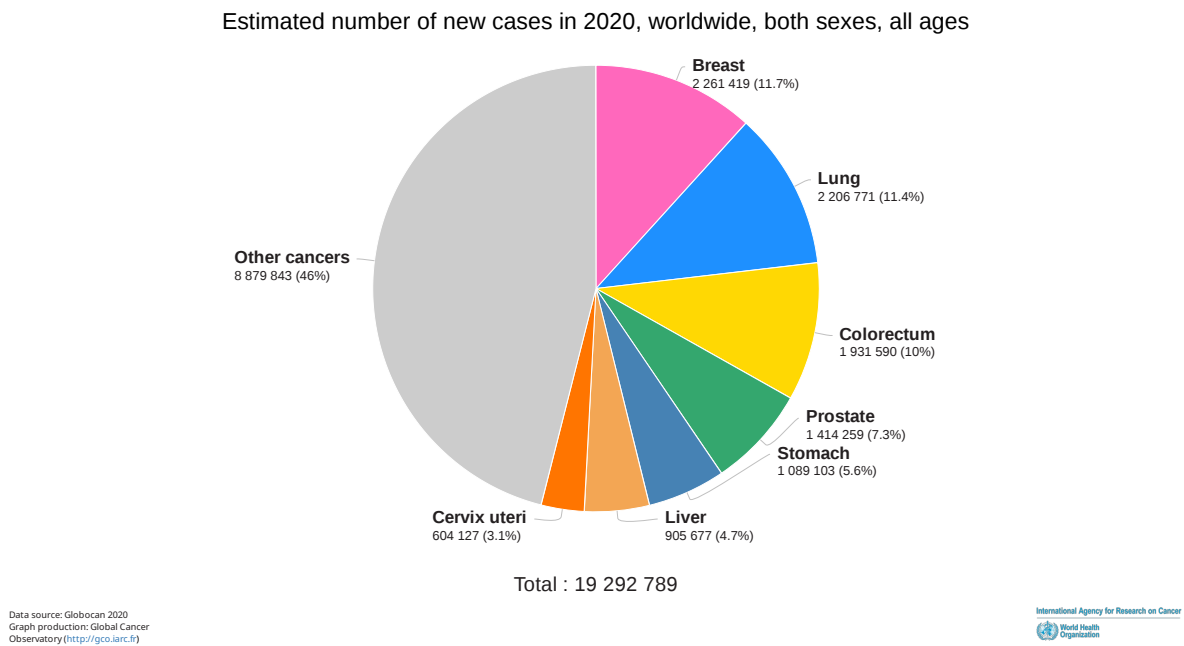


Figura 1. Número estimado de casos nuevos en 2020 a nivel mundial en ambos sexos considerando todas las edades (1).

A pesar de ser el primero en frecuencia es el quinto en mortalidad por detrás del cáncer de pulmón y del colonorrectal presentando por tanto una mayor supervivencia (Figura 2).

INTRODUCCIÓN

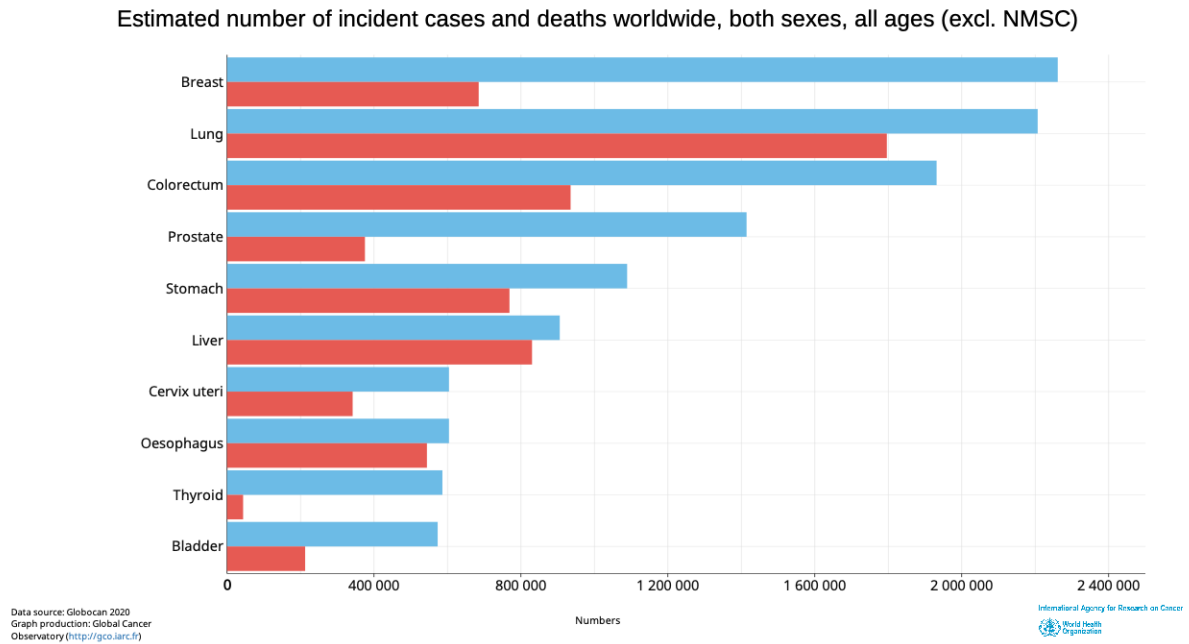


Figura 2. Número estimado de casos incidentes y muertes en todo el mundo en ambos sexos considerando todas las edades (1).

Si estudiamos la incidencia de cáncer en las diferentes regiones del mundo observaremos que Australia y Nueva Zelanda son aquellas con una mayor frecuencia de cáncer seguidas de diversas regiones de Europa occidental, Estados Unidos y Canadá. África en cambio junto con algunas zonas del centro de Asia presentan una menor incidencia (1) (Figura 3).

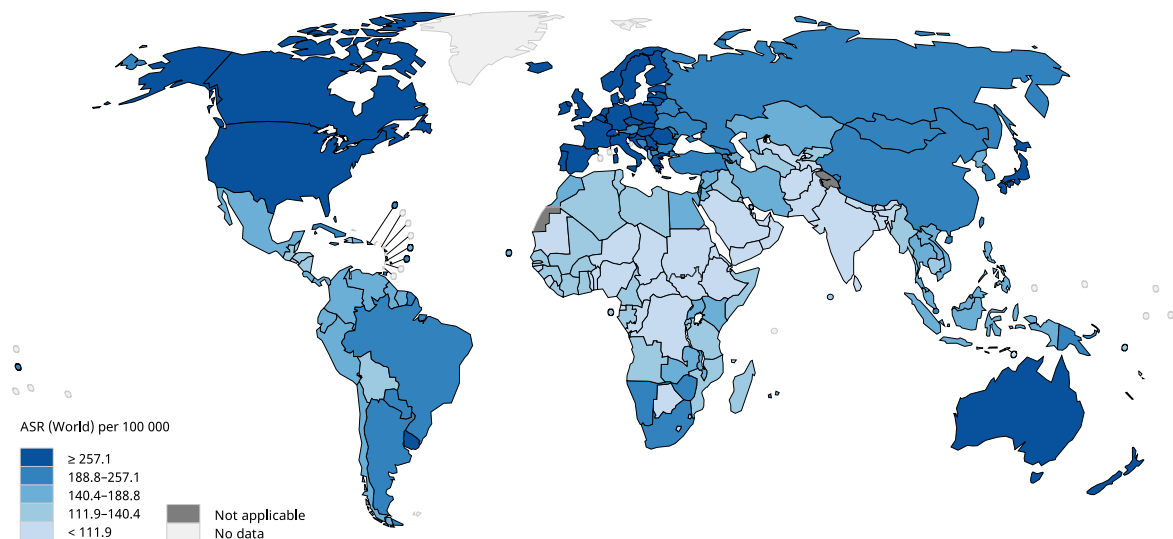


Figura 3. Incidencia estimada de cáncer a nivel mundial en ambos sexos considerando todas las edades (1).

A pesar de que la incidencia sea muy variable entre las diferentes regiones del mundo la morta-

lidad es mucho más homogénea. Si observamos la mortalidad comprobaremos que el gradiente se mantiene, y que la frecuencia de mortalidad ajustada por edad es mucho más homogénea que la incidencia. Las regiones con mayor incidencia tienen menor supervivencia (1) (Figura 4).

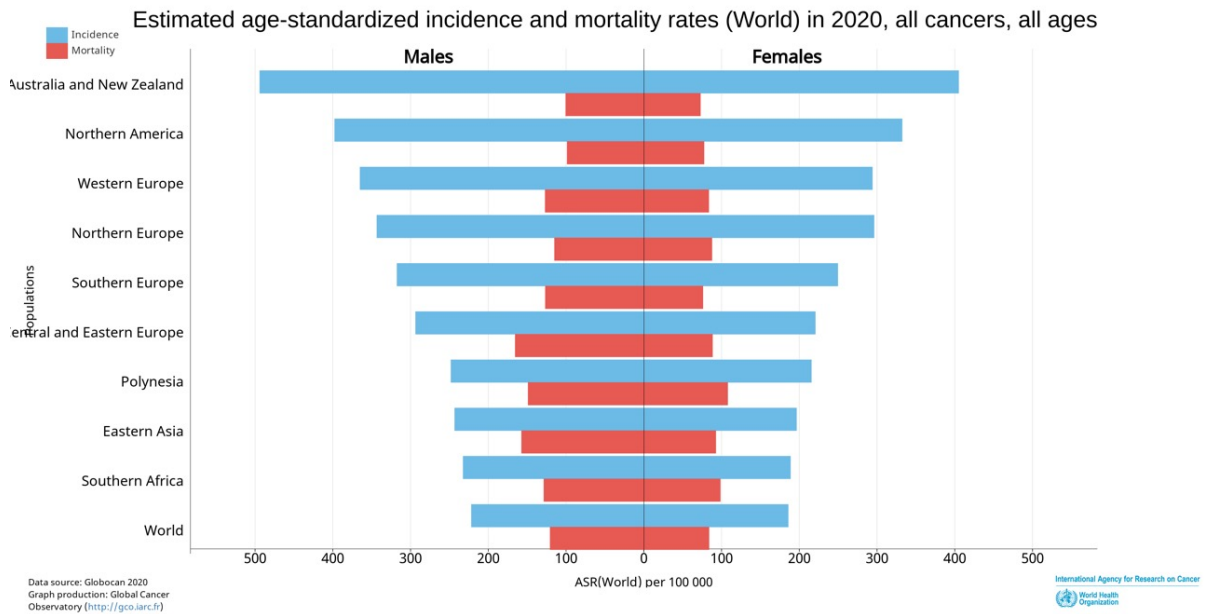


Figura 4. Incidencia y mortalidad estimadas, estandarizadas por edad a nivel mundial en 2020 de todos los cánceres (1).

La diferencia de incidencia entre las diferentes regiones también se puede ver en el cáncer de mama. Los países con mayor incidencia de cáncer de mama son Australia, Europa, Norte América y Argentina. África y algunas regiones de Asia tienen incidencia más baja. La mortalidad es más alta en algunas regiones de África, Asia, Europa este y Sur de América latina. El patrón de incidencia respecto a mortalidad sólo se puede explicar por las diferencias en la supervivencia (1) (Figura 5).

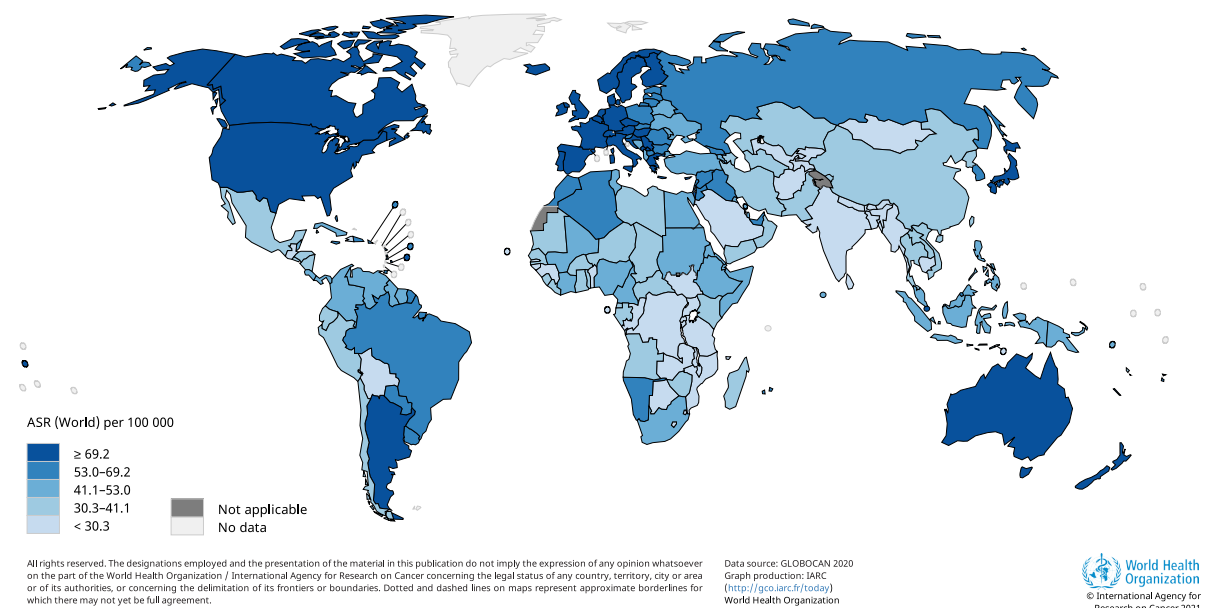


Figura 5. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad en 2020 a nivel mundial de cáncer de mama, considerando todas las edades (1).

Centrándonos en Europa podemos ver cómo Bélgica, Holanda y Luxemburgo son los países con una mayor incidencia de cáncer de mama, muy por delante de países de Europa del Este que presentan una menor incidencia. España en concreto se encuentra en una situación intermedia, un poco por debajo de la media europea (1) (Figura 6).

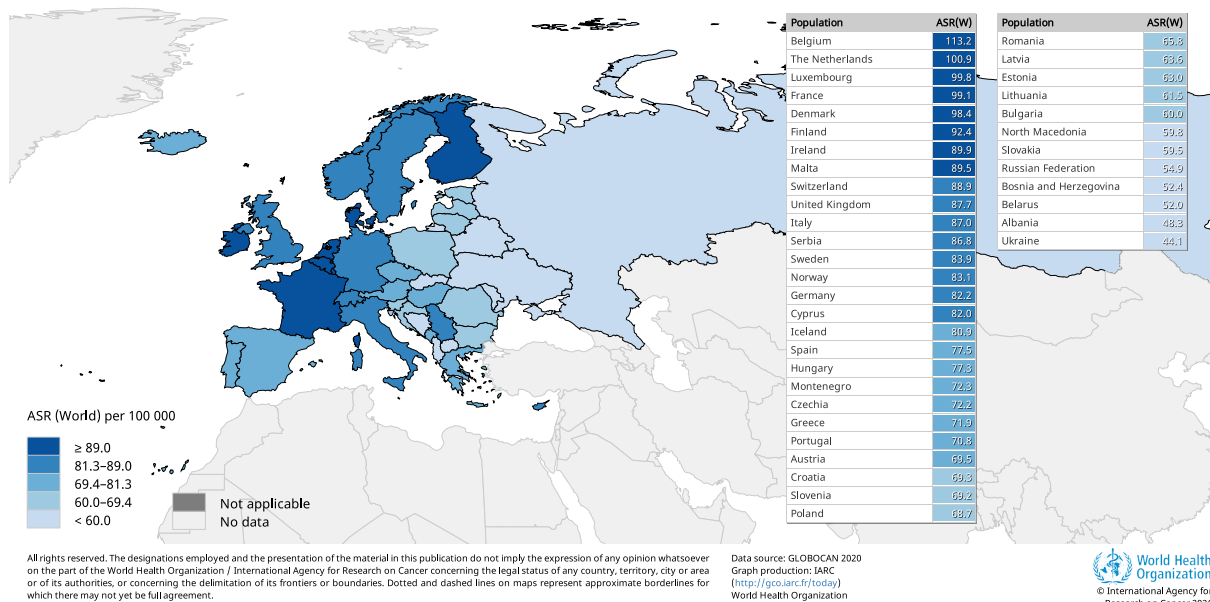


Figura 6. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad en 2020 a nivel europeo de cáncer de mama, considerando todas las edades (1).

En España se diagnosticaron un total de 282.421 casos en 2020 siendo el cáncer de mama el más frecuente. Por cada 100.000 casos, teniendo en cuenta ambos sexos, 77,5 fueron de mama, seguidos de próstata con 70,6 casos, colonorrectal con 35,8 y pulmón con 29 casos (2).

Si nos centramos en el sexo femenino, en nuestro país se diagnosticaron un total de 110.946 casos nuevos de cáncer en mujeres siendo nuevamente el cáncer de mama el que presenta una mayor incidencia seguido del colonorrectal (2) (Figura 7).

Estimated incidence by cancer - percentage distribution

Spain, Female, All ages, 2020

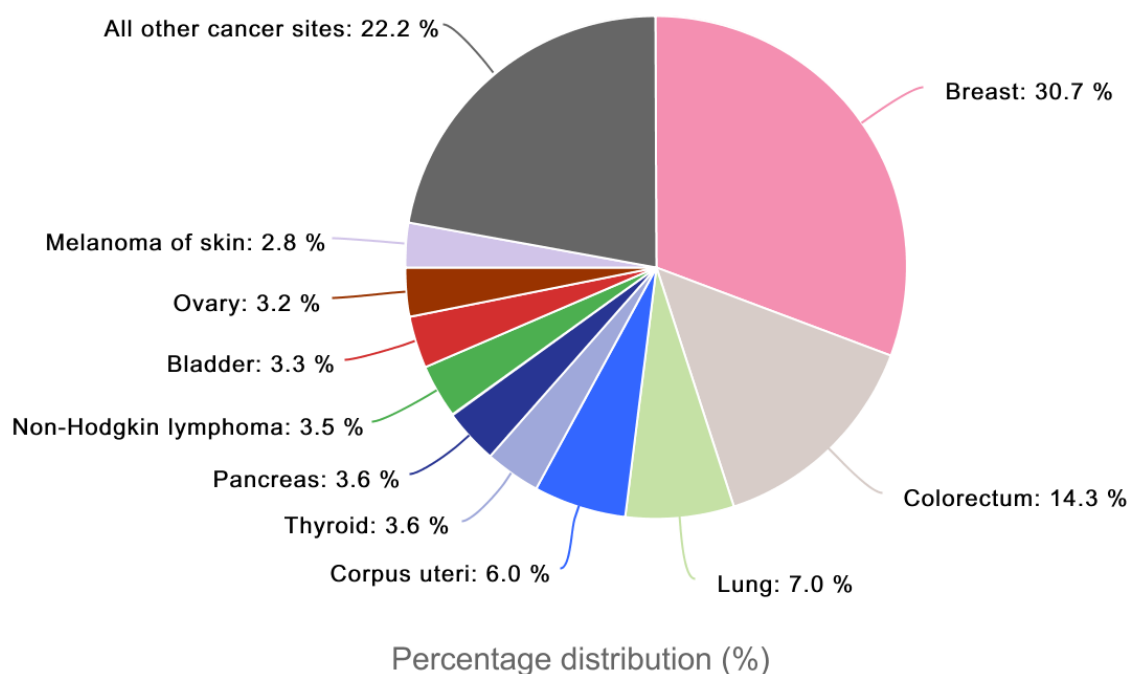


Figura 7. Incidencia estimada por cáncer en España, en mujeres de todas las edades en el año 2020 (2) .

2.2. FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS

En la mayor parte de los casos la etiología del cáncer de mama es desconocida sin embargo, existen una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna de mama. Podemos clasificarlos en factores de riesgo modificables donde la prevención primaria juega un papel fundamental o no modificables donde no es posible actuar para reducir la morbimortalidad. Se consideran factores de riesgo no modificables la edad, el sexo, la raza, la densidad de tejido mamario, la densidad mineral ósea, la edad de la menarquia, la edad de la menopausia y los antecedentes personales y familiares de patología mamaria.

2.2.1 Factores de riesgo no modificables

Edad avanzada: la incidencia de cáncer de mama se incrementa con la edad. Se estima que el riesgo absoluto de padecer un cáncer de mama es 1 de cada 8 mujeres a lo largo de una vida de 80 años. Cuanto más joven menor es el riesgo siendo una patología muy poco frecuente en mujeres menores de 30 años (1). En edades comprendidas entre los 30 y los 39 años, el riesgo es de 1 entre 227 mujeres mientras que entre los 40 y los 49 años es 1 de cada 68. A medida que aumenta la edad, se incrementa el riesgo de padecerlo hasta convertirse en un 2,38% entre los 50 y 59 años (1 en 42) y 3,56% entre los 60 y los 69 años (1 en 28). Estas cifras y porcentajes son promedios para la totalidad de la población sin tener en cuenta el riesgo individual en función de los antecedentes familiares, reproductivos, raza y otros factores (4).

Sexo: el cáncer de mama en el varón es mucho más infrecuente y supone alrededor del 0,25% de todos los cánceres en el varón y menos del 1% de todos los cánceres de mama (5) (6); aunque en últimos estudios epidemiológicos la incidencia está aumentando alrededor del 1,1% al año (7). Según el registro de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), la incidencia de cáncer de mama en hombres aumentó en un 40 % entre 1975 y 2015, superando la de las mujeres en un 25 % (8). La Sociedad Estadounidense del Cáncer estimó que en 2019 se diagnosticarían 2670 nuevos casos de cáncer de mama masculino en los Estados Unidos, con una mortalidad del 18 % (9).

Raza: las mujeres de raza blanca presentan una mayor incidencia de cáncer de mama que las de raza negra o asiática con las mismas características. No obstante, se ha visto que las mujeres afroamericanas presentan un mayor riesgo de padecer un cáncer de mama triple negativo y a edades menores de 40 años (10).

Densidad tejido mamario: la densidad del tejido mamario es un término radiológico que refleja la cantidad de tejido glandular y conectivo en relación con el tejido adiposo. Se considera un

tejido mamario mamográficamente denso aquel que comprende más del 75% de la mama. La densidad mamaria es por sí sola uno de los mayores factores de riesgo de cáncer de mama, ésta se incrementa conforme vamos subiendo de categoría BI-RADS y por tanto cuanto más densidad mayor riesgo (11). Se ha estimado que el riesgo de padecer cáncer de mama es de 2 a 6 veces mayor para aquellas mujeres con elevada densidad mamaria. Un 50% de los cánceres en mamas densas pueden pasar desapercibidas (12) pero a pesar de esta fuerte asociación no está claro si los programas de cribado de cáncer deben diferir para las mujeres con mamas densas. Complementar la mamografía con otras técnicas como la ecografía mamaria podría ser una solución sin embargo, ésta incrementa la sensibilidad en mamas densas a expensas de tres veces más biopsias para detectar un cáncer con la mamografía (13). La ecografía, la tomosíntesis y la RMN incrementarían la detección del cáncer en mamas densas pero a expensas en algunos casos de un mayor número de falsos negativos. La densidad mamaria por tanto está siendo integrada en los modelos de riesgo de cáncer de mama y su papel puede ser decisivo en el seguimiento individualizado de las mujeres.

Densidad mineral ósea: la densidad mineral ósea se considera un indicador de exposición a estrógenos debido a la presencia de receptores de los mismos en el hueso así como su elevada sensibilidad a los niveles de estrógeno circulantes en sangre. Por esta razón, múltiples estudios demuestran la correlación entre una elevada densidad mineral ósea y el riesgo de padecer cáncer de mama (14). Un estudio publicado en 2008 en la Womens Health Initiative que incluía mujeres postmenopáusicas se observó que en cada unidad que aumenta el T-score se incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de mama (15).

Factores reproductivos no modificables: la menarquia temprana así como la menopausia tardía son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de cáncer de mama. Un estudio demuestra que por cada año de retraso en el momento de inicio de la menarquia el riesgo de cáncer de mama es un 5% menor (16). El riesgo aumenta tanto para tumores estrogénico positivos como negativo (17).

Historia personal de cáncer de mama: un antecedente personal de cáncer de mama infiltrante o in situ aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer invasivo en la mama contralateral. Este aumento varía según la edad y según el subtipo histológico (18).

Historia familiar de cáncer de mama: el riesgo asociado a una historia familiar de cáncer de mama está íntimamente ligado al número de mujeres afectas de primer grado así como la edad al diagnóstico. El riesgo es tres veces mayor si el familiar de primer grado fue diagnosticado por debajo de los 30 años de edad y únicamente de 1,5 veces más si el diagnóstico fue después de los 60 (19).

Herencia: únicamente un 5-6% de los cánceres de mama están directamente relacionados con mutaciones hereditarias en genes específicos productores de cáncer de mama como BRCA1, BRCA2, p53, STK11, CDH1, PALB2, PTEN y los genes reparadores del DNA (20).

2.2.2. Factores de riesgo modificables

Hormonas sexuales exógenas: niveles elevados de estrógenos se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama tanto en mujeres postmenopáusicas como premenopáusicas. Existe una correlación clara entre la terapia hormonal sustitutiva y el cáncer de mama con el uso combinado de estrógenos y progesterona no cumpliéndose dicha asociación con el uso exclusivo de estrógenos. Se ha estudiado también el aumento temporal del riesgo de cáncer de mama con el uso actual y reciente de anticonceptivos orales combinados, asociación que desaparece a los dos-cinco años de la interrupción del tratamiento (3).

Peso: la obesidad se asocia con un aumento general de la morbimortalidad sin embargo, el riesgo de cáncer de mama asociado con el IMC difiere según el estado menopáusico. Las mujeres postmenopáusicas con un IMC más alto experimentan un mayor riesgo de cáncer de mama como resultado de la conversión periférica de precursores de estrógeno del tejido adiposo en estrógeno. Se desconoce el mecanismo subyacente a esta asociación pero se ha visto que a diferencia de las mujeres postmenopáusicas, un aumento del IMC se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (21).

Factores reproductivos modificables:

- Embarazo y nuliparidad: tanto la nuliparidad como el retraso en la edad de la primera gestación se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama. Un estudio que comparó el riesgo acumulado de cáncer de mama entre mujeres nulíparas cercanas a la menopausia o bien postmenopáusicas con aquellas gestantes antes de los 20 años, mostró un 20% más de riesgo en estas primeras. El riesgo era un 10% menos entre las que fueron madres primigestas a los 25 y un 5% menos a los 35 (22).
- Lactancia: amamantar y el tiempo de duración del mismo se correlaciona con un menor riesgo de cáncer de mama probablemente por la supresión de los ciclos ovulatorios que se produce con la crianza materna (3).

Estilo de vida:

- Ejercicio físico: el ejercicio físico protege frente al desarrollo de cáncer de mama tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Éste aumenta los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) disminuyendo los niveles de estrógenos y andrógenos libres (23).
- Alcohol: a diferencia del ejercicio que actúa como factor protector, el consumo excesivo de alcohol se ha correlacionado con un aumento de riesgo de cáncer de mama tanto en receptores hormonales positivos como negativos y triple negativos (22).

2.3. FACTORES PRONÓSTICOS MORFOLÓGICOS

2.3.1. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral es uno de los principales factores pronósticos de cáncer de mama. Junto con la afectación ganglionar y la presencia o no de metástasis a distancia podemos determinar el pronóstico y el manejo terapéutico. Se considera únicamente la parte de carcinoma infiltrante y siempre se establece en el examen anatomopatológico. Se recomienda expresar el tamaño en dos dimensiones y considerar siempre la lesión infiltrante sin tener en cuenta la lesión intraductal que pueda rodearla. En aquellos casos donde se observen varios focos tumorales se tendrá en cuenta el tamaño del foco infiltrante mayor nunca la suma de los diferentes focos separados por parénquima sano (24,25).

El tamaño tumoral (T) forma parte del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) junto con la afectación ganglionar (N) y metastática a distancia (M) (24). Para la estadificación tumoral se describen dos clasificaciones: la clasificación clínica pretratamiento o TNM y la postquirúrgica histopatológica o pTNM. La primera se basa en la evidencia adquirida previa a la decisión de un tratamiento definitivo y surge de la exploración física y las pruebas de imagen mientras que la segunda se basa en la evidencia adquirida tras el estudio histológico postquirúrgico. La valoración histológica del tumor primario (pT) supone la resección del mismo para evaluar la categoría pT más elevada.

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no se puede evaluar.

T0: No hay prueba de tumor primario.

Tis: Carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin invasión del tejido de normal de la mama:

- Tis (CDIS): carcinoma ductal in situ.
- Tis (CLIS): carcinoma lobular in situ
- Tis (Paget): enfermedad de Paget del pezón sin tumor.

T1: tumor ≤ 2 cm

- T1mic ≤ 1 mm
- T1a > 1 mm y ≤ 5 mm
- T1b > 5 mm y ≤ 10 mm
- T1c > 10 mm y ≤ 20 mm

T2: tumor > 2 cm y ≤ 5 cm

T3: tumor > 5 cm

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel.

- T4a: extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral.
- T4b: edema (incluso piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o ganglios satélites de la piel limitados a la misma mama.
- T4c: ambos casos T4a y T4b.
- T4d: carcinoma inflamatorio.

2.3.2. Afectación ganglionar

El estado de los ganglios linfáticos regionales es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama en etapa temprana y se recoge también en la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (24). Igual que con el tamaño tumoral se puede hacer una valoración prequirúrgica (N) o histológica (pN) tras la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Los ganglios linfáticos regionales incluyen ganglios axilares, ganglios intramamarios homolaterales, ganglios mamarios internos y ganglios supraclaviculares. Las metástasis a cualquier otro ganglio linfático, incluidos los ganglios linfáticos cervicales o axilares contralaterales, se clasifican como distantes (M1).

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente).

N0: no hay metástasis a ganglio linfático regional.

N1: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es).

N2: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijo(s) o a ganglios mamarios internos ipsilaterales.

- N2a: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos.
- N2b: metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales.

N3: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es), mamario(s) interno(s) o supraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático axilar o sin este.

- N3a: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
- N3b: metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilaterale(s) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
- N3c: metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

Ganglios linfáticos regionales (clasificación patológica, pN)

pNX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, no se extrajeron

INTRODUCCIÓN

para su estudio patológico o se extrajeron anteriormente).

pN0: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales ni células tumorales aisladas (CTA).

- pN0(i-): sin metástasis, IHQ negativo
- pN0(i+): sin metástasis, IHQ positivo y sólo CTA
- pN0(mol-): sin metástasis, hallazgos moleculares negativos (RCP-TI)
- pN0(mol+): sin metástasis, hallazgos moleculares positivos (RCP-TI)

pN1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente.

- pN1mi: micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm) .
- pN1a: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (<2mm).
- pN1b: metástasis en ganglios mamarios internos.
- pN1c: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos.

pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares.

- pN2a: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
- pN2b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares

pN3: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamarios internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

- pN3a: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares
- pN3b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglio linfático centinela pero que no es clínicamente aparente.
- pN3c: metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Después de adjudicar las categorías TNM con sus grados de extensión, éstas pueden ser agrupadas en estadios clínicos. Cuando se tienen dudas en un caso concreto respecto a la adjudicación de la categoría correcta (T, N o M), debe elegirse entonces la categoría más baja. Esta decisión también se verá reflejada en el agrupamiento por estadios.

2.3.3. Tipo histológico

Las neoplasias mamarias malignas se clasifican en función de su origen epitelial (carcinomas), mesenquimal (sarcomas) u otros (linfomas, melanomas, etc.). Los carcinomas mamarios son un grupo de tumores derivados de las células epiteliales del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular. La clasificación más ampliamente utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud que establece 45 tipos de carcinomas infiltrantes diferentes (26).

Debemos diferenciar estos últimos de los carcinomas in situ o intraductales por las repercusiones diagnósticas y terapéuticas. Éstos presentan una proliferación epitelial maligna confinada al conducto mamario, limitada por la membrana basal y sin invasión del estroma. Se trata de una neoplasia maligna epitelial pero que crece dentro de su compartimento natural sin romper la membrana basal (27). Existen dos tipos de carcinomas in situ:

- Lobulillar: crece en los acinos del lobulillo y se considera una lesión premaligna que multiplica por 10 el riesgo de padecer un carcinoma infiltrante.
- Ductal: crece dentro de los conductos, es más frecuente que el anterior y se considera una lesión precursora del Carcinoma ductal Infiltrante.

Tal y como he comentado la OMS habla de 45 tipos de carcinomas infiltrantes de la mama. El más frecuente es el Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial conocido como Carcinoma Ductal Infiltrante con una representación del 45-70% sobre el total de carcinomas. Este grupo comprende todos aquellos tumores sin características diferenciadoras específicas que permitan clasificarlos en otros grupos, su diagnóstico es por tanto de exclusión. La nueva clasificación omite el término “ductal” pues se trata de un grupo no uniforme que no siempre deriva del sistema ductal. Se trata de una neoplasia que rompe la unidad ductolobulillar e infiltra el estroma y que desde el punto de vista histológico presenta una arquitectura muy variable formando cordones, grupos o nódulos, trabéculas, sólido ó sincitios, glándulas o estructuras tubulares. Presenta núcleos con grado variable, actividad mitótica ausente o extensa y diferentes variables (pleomórfico, osteoclasto-like, coriocarcinomatoso, melanótico) (26).

El segundo en frecuencia es el Carcinoma Lobulillar (5-15%), una neoplasia compuesta por células con poca cohesividad que infiltran formando hileras sobre un estroma fibroso. Una variante del Carcinoma Lobulillar Infiltrante es el Carcinoma Lobulillar Pleomórfico que se caracteriza por una mayor atipia, núcleos más grandes con nucléolos y una mayor agresividad (26).

Otro tipo es el carcinoma tubular, una variante histológica muy bien diferenciada donde predo-

INTRODUCCIÓN

minan pequeños túbulos con células poco atípicas. Desde el punto de vista macroscópico puede parecer una cicatriz radial y debido a su patrón de crecimiento no agresivo se considera una lesión de muy buen pronóstico con potencial metastásico pobre (26).

El Carcinoma Mucinoso o coloide representa el 5% del total de carcinomas infiltrantes de la mama. Es una neoplasia epitelial maligna infiltrante que en algunos casos se acompaña de componente ductal pero para considerarlo carcinoma mucinoso el componente productor de mucina (lagos de moco) debe representar más del 90% de la lesión. Posee un índice proliferativo bajo y baja incidencia de infiltración a ganglios axilares por ello que se asocia a un pronóstico favorable de sobrevida (26).

Un tumor maligno de crecimiento lento y menos agresivo que el carcinoma de mama ductal infiltrante, es el carcinoma medular. Es una variante histológica bien delimitada y de consistencia blanda. No forma una estructura reconocible, no forma papilas ni túbulos sino que forma sincitios, masas celulares en las que los citoplasmas no se distinguen bien y con células muy atípicas, con núcleos del alto grado. Es característico un prominente infiltrado linfocitario y a pesar de su elevada actividad mitótica, presenta un buen pronóstico y raramente metastatiza (26).

El carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello se caracteriza por la presencia de mucina en una vacuola citoplasmática que desplaza el núcleo periféricamente dando lugar a una forma de anillo. Tiene muy mal pronóstico y se considera no exclusivo de la mama pues aparece también en otros órganos sobre todo del tracto digestivo (26).

El carcinoma papilar infiltrante se caracteriza por la presencia de estructuras que recuerdan al papiloma, ejes conectivos rodeados por células atípicas. Es raro y presenta en general un buen pronóstico. Una variante del papilar es el micropapilar estructuras papilares rodeadas por un espacio, peor pronóstico (26).

Un grupo heterogéneo es el carcinoma metaplásico, que se caracteriza por haber perdido la similitud con la célula epitelial, presenta componente mesenquimal (epitelial, escamoso, fusocelular), en algunos casos mesénquima sarcomatoso. Tiene un comportamiento muy agresivo (26).

2.3.4. Grado histológico

Un parámetro clásico morfológico pronóstico es el grado de semejanza del tejido neoplásico con el tejido normal del que proviene. Es laborioso determinar el grado histológico pues requiere valorar con detenimiento tres parámetros y es relativamente subjetivo a pesar de existir reglas

que comparten prácticamente todos los patólogos dedicados al estudio de la mama. El sistema de gradación que se utiliza en la mayoría de laboratorios es el de Scarf-Bloom-Richardson que fue modificado posteriormente por el doctor Elston (28,29). Se trata de un índice que tiene en cuenta la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis y según el resultado de cada variable se asigna un valor. La formación de túbulos asigna un valor según si hay muchos, intermedios o pocos túbulos otorgando un valor 1 si el tumor forma estas estructuras en más de un 75%, un valor 2 cuando lo hace entre un 10-75% y un valor 3 cuando lo hace en menos de un 10%. La atipia nuclear cuenta con la misma puntuación y varía en función del tamaño del núcleo así como la presencia y tamaño del nucléolo. Finalmente se establecen el número de mitosis en 10 campos consecutivos de mayor aumento otorgando un valor 1 cuando es inferior a 10, 2 si hay entre 11 y 20 mitosis y 3 si son más de 21. Al final se suman los valores de las tres y se establece el grado de diferenciación tumoral. Si la suma está entre 3 y 5 el grado histológico es I (bajo), si se encuentra entre 6 y 7 es II (intermedio) y si está entre 8 y 9 de III (alto). Empleando este sistema se obtiene una reproductibilidad interobservador alta en cuanto a la determinación de túbulos, moderada en el conteo mitótico y menor al establecer el grado nuclear. El grado histológico no sólo tiene valor pronóstico sino que se utiliza también para determinar el tipo histológico pues el carcinoma tubular y el lobulillar infiltrante puro deben ser grado I y el carcinoma medular grado III (28,29).

2.3.5. Invasión linfovascular

Se define como invasión linfovascular a la presencia de nidos tumorales en la luz de estructuras vasculares linfáticas o venosas en la zona peritumoral y se identifica morfológicamente mediante examen microscópico del tumor primario con o sin marcadores endoteliales específicos. La identificación es difícil debido a la presencia de artefacto de retracción en el tejido desmoplástico que dependerá de la calidad de la fijación y del grado del tumor considerando mayor retracción en carcinomas grado 3. La presencia de células tumorales en espacios vacíos rodeados por células endoteliales situados en el borde del tumor se considera “positiva o presente”. Se registra como “incierto” en casos dudosos pero probables y “negativa o no presente” en aquellos casos en los que no se identifica. En estos casos puede ser de utilidad el uso de técnicas inmunohistoquímicas complementarias siendo los marcadores de endotelios vasculares más utilizados el CD34 y CD31 (30,31).

Es importante resaltar si existe o no invasión linfovascular pese a que resulta difícil diferenciarla de un artefacto de retracción porque se considera un rasgo de mal pronóstico (1). La detección de ILV en el tumor primario es un marcador del potencial metastásico del mismo relacionándose con un mayor riesgo de recurrencia local, una menor supervivencia global y un menor intervalo libre de enfermedad. Un estudio realizado en 3.812 casos de cáncer de mama

demonstró que la IVL no sólo es una variable pronóstica independiente en toda la serie sino que también lo es en los diversos subgrupos incluida la cohorte con ganglios linfáticos negativos. En este subgrupo, la presencia de IVL en el tumor primario equivaldría desde el punto de vista pronóstico al grupo con afectación de 1 o 2 ganglios o a un salto de pT1 a pT2 en la categoría de tamaño tumoral (31).

2.3.6. Linfocitos intratumorales

El infiltrado linfocítico peritumoral referido en la bibliografía médica como TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes) hace referencia a la invasión del tejido tumoral por células linfocíticas. Éstos han sido descritos en varios tumores sólidos, incluido el cáncer de mama y se consideran un factor de buen pronóstico además de un factor predictivo de respuesta a tratamiento quimioterápico.

En el cáncer de mama invasivo, el beneficio clínico se observa con un infiltrado linfocítico tumoral superior al 50%. Pacientes con enfermedad localmente avanzada tratadas con quimioterapia neoadyuvante presentaban un 40% de respuesta patológica completa en comparación con un 7% en aquellas cuyo tumor no presentaba población linfocitaria (OR 1.38, $p = 0.012$ 95 % IC 1.08–1.78) (32).

No sólo la proporción de infiltrado linfocítico peritumoral influye en el pronóstico sino que también el fenotipo de dicho infiltrado determina el resultado clínico. El consenso actual es que las células T CD4+ Th1 y CD8+ se asocian a un mejor pronóstico clínico y respuesta al tratamiento mientras que las células CD4+ Th2 y las CD4+ Tregs generan una respuesta inmunitaria que podría promover la progresión tumoral (33), (34), (35).

En cuanto a los subtipos moleculares tumorales, los TILs tienen valor predictivo y pronóstico en aquellos cánceres con elevado índice de proliferación como el cáncer de mama triple negativo y HER2 positivo. En tratamiento neoadyuvante la presencia de TILs se asocia a mayor tasa de respuesta patológica completa. En terapia adyuvante en cáncer de mama triple negativo la presencia de infiltrado linfocítico peritumoral es un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con antraciclinas mejorando el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global siendo esta asociación directamente proporcional. En cuanto al HER2+, se ha observado que aquellas pacientes tratadas con trastuzumab y/o lapatinib en asociación con quimioterapia y que presentan invasión peritumoral por células linfocíticas, presentan un incremento en el intervalo libre de enfermedad. Es por estas diferentes asociaciones que se considera crucial una correcta identificación y cuantificación de TILs en el cáncer de mama (36).

2.3.7. Estado del margen de resección

Los márgenes microscópicos de resección son el principal criterio de selección a la hora de elegir una cirugía conservadora de la mama debido a la influencia sobre la recurrencia local. Houssami et al. elaboraron un metaanálisis incluyendo un total de 33 estudios y más de 28.000 mujeres con cáncer de mama en estadio inicial (37). Concluyó que un margen positivo se asociaba a un incremento en la recurrencia local incluso después de la radioterapia u hormonoterapia adyuvante (OR para márgenes positivos vs. negativos 2,44, intervalo de confianza 95%, 1.97-3.03, $p < 0,001$). La influencia de los márgenes de resección cercanos al tumor sobre la recidiva local es un tema controvertido pues el riesgo de recurrencia local no disminuyó de forma significativa al ampliar el margen de resección. Es por esta razón que la definición de margen de resección adecuado para una cirugía conservadora de la mama ha sido objeto de numerosos debates y se ha llegado a un consenso que difiere dependiendo del carácter invasivo o in situ del tumor (37).

Un panel multidisciplinario de expertos convocados por SSO (Society of Surgical Oncology) y la ASTRO (American Society for Radiation Oncology) realizaron una guía de consenso donde recomendaron “ausencia de tinta sobre el tumor” como margen estándar en pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios I y II tratadas mediante cirugía conservadora seguida de irradiación de toda la mama (38). La recomendación se basa en un metaanálisis que incluyó 33 estudios con 28.162 pacientes (más del 90% en estadios 1 y 2) donde evaluaron la tasa de recurrencia local en relación a los márgenes. Este metaanálisis mostró una recurrencia local del 5,3% tras un seguimiento promedio de 79,2 meses. Además demostró que márgenes positivos (presencia de tinta sobre el cáncer invasor o in situ) estaban asociados con un aumento de 2 veces el riesgo de recurrencia tumoral mamaria ipsilateral comparado con márgenes negativos. Se objetivó también que márgenes más amplios que “ausencia de tinta” no se asociaban a una incidencia más baja de recidiva. En 2020 dicho metaanálisis fue actualizado incluyendo 38 estudios y 54.502 pacientes respaldando la pauta de consenso de “ausencia de tinta sobre el tumor” para la mayoría de las pacientes. Si bien existen preocupaciones con respecto a un beneficio con márgenes más amplios de estudios anteriores, el análisis demuestra que el impacto del ancho del margen en las tasas de recurrencia local ha disminuido sustancialmente con el tiempo, con diferencias muy pequeñas entre los grupos de margen más estrecho y más amplio en la cohorte más reciente (38). Estas guías se aplican únicamente en pacientes con irradiación de toda la mama pues cabe destacar que un margen negativo, sea cual sea su tamaño, podría no indicar ausencia total de tumor residual en la mama, sino una carga tumoral restante suficientemente baja como para ser controlada mediante radioterapia.

Tal y como se ha comentado anteriormente la definición de margen de resección adecuado difiere dependiendo del carácter invasivo o in situ del tumor. Para este último también existe una

INTRODUCCIÓN

guía de consenso realizada a partir de un panel multidisciplinario de expertos convocados por la SSO (Society of Surgical Oncology), la ASTRO (American Society for Radiation Oncology) y la ASCO (American Society of Clinical Oncology). En este caso se recomienda un margen de 2mm para pacientes con carcinoma ductal in situ tratados con cirugía conservadora seguida de irradiación de toda la mama. La recomendación se basa en un metaanálisis sobre 20 estudios que incluyó 7883 pacientes con carcinoma ductal in situ donde observaron que márgenes negativos reducen la probabilidad de recurrencia local y que distancias superiores a 2mm no se asocian de forma significativa con una probabilidad aún más reducida de recidiva local (39), (40).

En relación con tumores triple negativos o HER2 positivos podríamos pensar en obtener márgenes quirúrgicos más amplios que los habituales por la biología molecular desfavorable. Sin embargo, Pilewskie et al. examinaron el impacto del estado del margen en pacientes con cáncer de mama triple negativo y observaron que márgenes menores de 2 mm no se asociaban con tasas menores de recurrencia local. Apoyaron por tanto la definición de margen negativo como “ausencia de tinta sobre el tumor” en cánceres triple negativos (41). Nos puede surgir la duda también con carcinomas lobulillares pero Braunstein et al. observaron que la tasa de recurrencia local a los 10 años era similar a los carcinomas ductales (5,5% ductal y 4,4% lobulillar, $p=0,08$). En el análisis multivariado, el subtipo histológico no se asoció con el riesgo de recidiva local ($p=0,52$), sosteniendo entonces que la tasa de recurrencia es similar entre pacientes con carcinoma lobulillar o ductal (42).

2.4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

2.4.1. Receptores hormonales

Receptores de estrógenos y de progesterona: los receptores hormonales son proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes. Las hormonas esteroideas difunden del medio extracelular al citoplasma y se unen a receptores nucleares formando dímeros que reconocen secuencias específicas de DNA. Dicha unión permite la activación transcripcional de genes que contienen elemento de respuesta a estrógenos y elemento de respuesta a progesterona que inducen proliferación celular y reprimen genes que activan apoptosis (43).

La inmunohistoquímica se ha convertido en el principal método de cuantificación de RE/RP en la práctica clínica considerándose positivo una expresión de RE y RP $\geq 1\%$ de los núcleos de las células del carcinoma con patrón infiltrante (44).

El 80% de los cánceres de mama expresan RE y un 65% de éstos co-expresan RP. El RE se considera una variable pronóstica fundamental así como un factor predictivo clave para la respuesta a tratamientos hormonales. La literatura sugiere que la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y el tiempo transcurrido hasta la no respuesta al tratamiento, están relacionados positivamente con los niveles de RE y RP. Sin embargo, aunque los cánceres con RE positivo presentan un menor riesgo de recurrencia anual durante los 5 primeros años después del tratamiento inicial en comparación con los cánceres con RE negativo, los estudios sugieren que puede ser mayor en un seguimiento a largo plazo. Así por ejemplo, el International Breast Cancer Study Group investigó el patrón de recurrencia en más de 4.000 pacientes con cáncer de mama operable incluidas en ensayos clínicos entre 1978 y 1985 con una mediana de seguimiento de 24 años. Los autores observaron que pacientes con RE positivo tenían un menor riesgo de recurrencia anual durante los primeros cinco años después de su tratamiento inicial en comparación con aquellas con enfermedad RE-negativa (9,9 vs. 11,5%). Sin embargo, después de cinco años, las pacientes con enfermedad RE-positiva tenían un mayor riesgo anual de recurrencia (5 a 10 años: 5,4 vs. 3,3%; 10 a 15 años: 2,9 vs. 1,3%; 15 a 20 años: 2,8 vs. 1,2%) (45).

El estado del RE también se relaciona con localizaciones metastásicas características pues los RE positivos diseminan con mayor probabilidad al hueso, tejidos blandos, pleura y pulmón a diferencia de los RE negativos que suelen afectar sistema nervioso central e hígado, lugares asociados a una menor supervivencia (46).

INTRODUCCIÓN

En relación al RP, se sabe que éste tiene un valor pronóstico independiente del receptor de estrógeno. Esto se demostró en un estudio poblacional que incluyó a más de 1.000 mujeres con cáncer de mama primario, todas ellas sometidas a cirugía con intención curativa y tratamiento quimioterápico en un 29% y hormonal en un 80,5%. La expresión de RP fue una variable predictiva independiente de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia específica de cáncer de mama, incluso en pacientes con RE positivo sin afectación ganglionar que recibieron tratamiento hormonal (47).

En general, los tumores con un solo receptor hormonal positivo parecen tener un peor pronóstico en comparación con los que presentan doble positividad de receptor. Li Y et al. demostraron en base a una cohorte de más de 820.000 pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, que las pacientes con positividad de un único receptor hormonal tuvieron una peor supervivencia específica de cáncer de mama que las pacientes con doble positividad de receptor, durante una mediana de seguimiento de casi seis años (tumores con RE positivos/ RP negativos, HR 1,36, IC 95% 1,34-1,38; tumores con RE negativos/ RP positivos, HR 1,61, IC 95% 1,55-1,67) (48).

A nivel histológico, los tumores RE positivo suelen ser diferenciados y con bajo índice de proliferación. Tienen, además, un menor número de mutaciones, pérdidas o amplificaciones de genes relacionados con el cáncer de mama como p53, HER2 o HER1, alteraciones asociadas con menor supervivencia (49).

El RE se considera un factor predictivo clave para la respuesta al tratamiento hormonal. En el contexto de la adyuvancia, el valor predictivo del RE ha sido demostrado por un metaanálisis que reunió datos de 21.457 pacientes procedentes de 20 ensayos aleatorizados del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) (50). Se compararon pacientes con RE+ que habían recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno versus no tamoxifeno observando que en el primer grupo una disminución significativa del riesgo anual de recurrencia y de muerte en un 39% y 38% respectivamente. El beneficio observado fue independiente del estado del receptor de progesterona, de la edad, de la afectación ganglionar y de la administración de quimioterapia adyuvante. El valor predictivo del RP es controvertido pues se acepta un valor predictivo positivo claro en cuanto a respuesta a tamoxifeno en enfermedad metastásica pero un resultado poco consistente en adyuvancia en cáncer de mama precoz.

Receptores de andrógenos: el RA se expresa en más del 70% de los tumores primarios de mama y generalmente su expresión se co-relaciona con la del receptor de estrógenos y de progesterona. La prevalencia de tumores de mama con expresión positiva para RA es mayor en cánceres de mama en estadio inicial que expresan receptor de estrógenos que en aquellos que no lo expresan (74,8% versus 31.8%) (51). Pacientes con doble positividad de expresión de estrógenos

y andrógenos presentan mejores resultados que aquellas con RE negativo y RA positivo (52), (53). Este hallazgo se ha atribuido al hecho de que en los tumores RE positivo, el RA compite con el RE por la unión a elementos relacionados con el estrógeno, lo que conduce a la alteración de la transcripción del RE y a la apoptosis. Por el contrario, en aquellos tumores que no expresan RE, el RA se une a elementos sensibles a andrógeno, lo que conduce a la proliferación celular y al crecimiento del tumor. Estos hallazgos han sido confirmados por estudios clínicos donde pacientes con doble positividad de expresión de RE y RA se asociaron a un mejor intervalo libre de enfermedad, mejor supervivencia global y características clínico-patológicas más favorables (tumor de bajo grado, sin afectación ganglionar ni metastásica) (54).

2.4.2. HER2

El oncogen HER2 pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) críticos en la activación de vías de transducción que controlan el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales y posiblemente la angiogénesis (55).

La amplificación o sobreexpresión del oncogen HER2 está presente en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama y confiere un peor comportamiento biológico y una mayor agresividad (56), (55). Se ha demostrado que promueve la carcinogénesis razón por la cual el cáncer de mama HER2 positivo se ha convertido en un objetivo para el desarrollo de fármacos contra dicha diana celular.

La detección de la sobreexpresión de HER2 es una prueba de rutina en todos los cánceres de mama pues conlleva un pronóstico desfavorable, especialmente si las pacientes no son tratadas con quimioterapia y agentes dirigidos a HER2. Los avances terapéuticos en el bloqueo de esta vía han mejorado notablemente el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama HER2+, pero el tratamiento sólo es efectivo en tumores que expresan altos niveles de proteína o se amplifican para el gen (57).

La inmunohistoquímica (IHQ) detecta la sobreexpresión de la proteína HER2 usando anticuerpos monoclonales o policlonales que se unen a la proteína. Los resultados se clasifican en tres categorías cada una de las cuales presenta un manejo terapéutico diferente (44):

- IHQ resultado positivo (+++ o 3+)
- IHQ resultado equívoco (++ o 2+)
- IHQ resultado negativo (0 o 1+)

En el caso de resultado equívoco es obligatorio usar un test confirmatorio (FISH, CISH o SISH) para poder calificarlo como positivo o negativo. La hibridación in situ fluorescente (FISH) para

INTRODUCCIÓN

la amplificación del gen HER2 se ha convertido en una parte integral del trabajo diagnóstico y consiste en generar sondas de ADN complementarias a secuencias genómicas de interés que después se hibridan con el tejido diana (57).

El papel del patólogo en la evaluación del estado HER2 de un tumor es crítico pues identifica mujeres con niveles elevados de expresión de HER2 que se beneficiarán del tratamiento con agentes dirigidos contra dicha diana celular.

2.4.3. KI67%:

Es una proteína nuclear que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células estacionadas o sin replicación y que alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis. El ki67 es una forma de medir la proliferación celular del tumor utilizando técnicas de inmunohistoquímica (58). Dado el valor biológico de la proliferación celular en procesos oncológicos, ki67 se ha estudiado en múltiples tumores como biomarcador pronóstico y predictivo de respuesta a tratamientos. Sin embargo, su uso es controvertido debido a una falta de consenso sobre qué niveles de Ki67 son considerados de peor pronóstico y a que se basa en un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores (59). Globalmente la mayor parte de los autores coinciden en que el umbral para la división entre baja y alta tasa de proliferación está entre el 10 y el 25% de células que expresan Ki67% (60).

Es un factor pronóstico y predictivo cuyo valor se utiliza como criterio inmunohistoquímico junto con receptores hormonales para la subclasificación entre subtipos tumorales. El último consenso internacional de expertos en St.Gallen clasifica el cáncer de mama en 4 subtipos: luminal A, luminal B, HER2 y basal (60). Este consenso incluye el nivel de expresión de Ki67 como marcador diferencial principal entre los subtipos luminal A que presenta un Ki67 bajo o menor del 20% del subtipo luminal B que presenta valores de Ki67 altos (>20%).

El valor de Ki67 como factor pronóstico puede emplearse como dato independiente o combinado con otros parámetros. La expresión de Ki67 se asocia a un peor pronóstico en aquellas pacientes que no reciben quimioterapia (61). Sin embargo, hay pruebas convincentes que demuestran que una expresión elevada de Ki67 se asocia a una elevada tasa de respuesta patológica completa en tumores RE positivo, HER2 negativo. Este dato sugiere una mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en dichos tumores en comparación con tumores RE+ y HER2 – pero con baja expresión de Ki67 (62), (63).

2.4.4. P53

La proteína p53 es una fosfoproteína nuclear descubierta por Lane et al. en 1979 denominada “guardian” del genoma humano (64). Fue el primer gen supresor de tumores identificado y el más frecuentemente mutado en la mayoría de cánceres incluyendo el cáncer de mama. Se considera que ejerce una regulación negativa del crecimiento celular pues ayuda a preservar la integridad genética de la célula. Se sabe que induce la detención de la división celular en caso de error de replicación para poder reparar el daño o bien conduce a la apoptosis. Las células tumorales que contienen p53 mutada no son capaces de mantener su integridad genética ya que no reciben la señal de detención de la división celular y dan lugar a células cuyo genoma es menos estable y acumula mutaciones que dan lugar a clones con mayor malignidad.

Varios estudios sugieren que las mutaciones de p53 confieren un peor pronóstico y una mayor agresividad al cáncer de mama. En 2006 Oliver et al. observaron analizando un total de 1.794 pacientes una mayor tasa de mutaciones en p53 en tumores más agresivos, con características de alto grado histológico, afectación ganglionar positiva, mayor tamaño y baja expresión de receptores hormonales (65). En general está mutado en el 30-35% de los cánceres de mama pero la prevalencia de las mutaciones de p53 depende del subtipo molecular de la enfermedad. P53 mutado está presente en aproximadamente el 80% de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, en el 70% de los tumores HER2 positivos, en el 10% de los luminal A y en el 30% de los luminal B (66), (67), (68). Se ha observado también mayor frecuencia mutaciones en p53 en síndromes de cáncer de mama y ovario hereditarios, en los síndromes de Li-Fraumeni y en pacientes con mutaciones en BRCA1 en comparación con BRCA2 o no portadoras. (69).

La alteración de p53 se considera un factor pronóstico de cáncer de mama por lo que también se ha estudiado como un posible biomarcador de respuesta a quimioterapia. Aunque varios estudios retrospectivos han investigado el potencial papel predictivo los resultados son contradictorios y actualmente no se recomienda su uso para la elección del tratamiento (70).

2.4.5. PDL1

El ligando 1 de la apoptosis (PD-L1) es un regulador negativo del sistema inmunitario que inhibe la función de los linfocitos T en los tejidos locales y parece ser uno de los principales mecanismos de escape inmunológico en el cáncer (71).

Sabatier *et al.* (72) analizaron la expresión de PDL1 en alrededor de 5.500 cánceres de mama observando una mayor representación en líneas celulares basales o mesenquimales en comparación con las líneas celulares lumbales. Observaron también cómo la expresión de PDL1 se

INTRODUCCIÓN

asociaba a factores con peor pronóstico como el subtipo ductal, tamaño tumoral mayor, alto grado, RE negativo, RP negativo, HER2 positivo, elevada tasa de proliferación celular y subtipos moleculares agresivos (triple negativo, “basal like” y HER2 positivo). La sobreexpresión de PDL1 se asoció de forma independiente con una mejor supervivencia libre de enfermedad a 5 años (63% frente a 44%) y mayor supervivencia global (82% frente a 68%) en tumores *basal like* y triple negativo. También se observó una mayor tasa de respuesta patológica completa en quimioterapia neoadyuvante en tumores con sobreexpresión de PDL1 (50% vs. 21%). Este último hallazgo se limitó a tumores basales y HER2 positivos.

Es paradójico que dada la función inmunosupresora de PDL1, la sobreexpresión de la misma tenga un valor pronóstico y predictivo favorable. Loi *et al.* (73) dieron una explicación biológica que podría explicar dicha correlación. Ellos consideraron la sobre-expresión de PDL1 un marcador de respuesta citotóxica local intensa desde el punto de vista inmunológico como característica en sí misma de valor pronóstico y predictivo favorable.

Los tumores que expresan niveles más elevados de PDL1 son los basales, un subgrupo con limitadas opciones de tratamiento y clara necesidad de nuevas modalidades de tratamiento sistémico que mejoren los pobres resultados (74). En los últimos años, se han desarrollado anticuerpos monoclonales inhibidores del “check point” o punto de control. Se postula que el bloqueo terapéutico del eje PD1/PDL1 reactivaría las células T inhibidas y aumentaría la respuesta inmunitaria antitumoral, un avance inmunoterápico que está revolucionando el tratamiento de múltiples tumores sólidos.

2.4.6. Marcadores mioepiteliales

La glándula mamaria está formada por dos grupos principales de células: las células epiteliales (luminales) y las células mioepiteliales (basales). Éstas últimas poseen capacidad de contracción participando en el proceso de eyección de la leche. Contribuyen también en diversos procesos fisiológicos como la regulación del crecimiento, el desarrollo y la diferenciación de la glándula mamaria así como el control de la proliferación de las células luminales (75). Las células mioepiteliales están distribuidas a lo largo de los conductos excretores ordenadas en una capa continua y descansan sobre una membrana basal producida por ellas mismas. Están unidas a las células luminales, unión en la que participan la P-cadherina (componente de las células mioepiteliales) y la E-cadherina (componente de las células luminales).

Está descrito en la literatura cómo el crecimiento, la supervivencia, la polaridad y el comportamiento invasor de las células del carcinoma mamario pueden ser regulados por células mioepiteliales (76). Se ha sugerido el papel de dichas células como supresoras naturales del carcinoma

mamario pues se ha demostrado que inhiben el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis, inducen apoptosis y limitan la movilidad de las células neoplásicas mamarias (77). Estos efectos han sido atribuidos a factores paracrinos secretados por las células mioepiteliales como inhibidores de proteasa o proteínas supresoras como maspina, p63, tumor de Wilms 1 o laminina 1 (78).

Durante la progresión del carcinoma in situ al carcinoma invasor, disminuye el número de células mioepiteliales y cuando el carcinoma ya es invasor, los conductos parecen estar totalmente desprovistos de células mioepiteliales (79). Por estudios de inmunohistoquímica podemos por tanto, diferenciar el carcinoma in situ del invasor detectando la presencia o ausencia de células mioepiteliales. Se desconoce el mecanismo exacto que lleva a la pérdida de dichas células sin embargo, sea cual fuere la causa, se sabe que la pérdida de la capa protectora confiere a las células tumorales ductales lumbinales la capacidad de invadir el estroma y metastatizar a órganos a distancia (80).

Es evidente que las células mioepiteliales juegan un papel transcendental en el proceso de invasión tumoral y por tanto es necesario conocer los marcadores inmunohistoquímicos para poder identificarlas (81).

2.4.7. Subtipo molecular subrogado

Los carcinomas de mama se han clasificado desde el punto de vista molecular en cuatro grupos: Luminal A, Luminal B, HER2-positivo y basal like. Debido a la implicación pronóstica y terapéutica de la clasificación molecular, se han descrito marcadores subrogados inmunohistoquímicos como el ki67, los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2. El estudio inmunohistoquímico presenta la ventaja que se puede usar en muestras más pequeñas con menos material, que analiza todo el receptor y no sólo la parte extracelular y que es un método sencillo. Podemos decir que engloba inmunología, histología y química evidenciando la existencia de una proteína (antígeno) en un tejido mediante la unión con un anticuerpo. Se trabaja con muestras parafinadas en las que evidencia la existencia de una proteína en un tejido mediante la visualización de la unión antígeno-anticuerpo. Posteriormente añade un segundo anticuerpo que lleva unida una sustancia que da lugar a una coloración marrón (revelado) que reconoce al primer anticuerpo. En cuanto a los patrones de tinción en inmunohistoquímica, primero se emplea la tinción con hematoxilina para reconocer la morfología: nuclear (típica de receptores hormonales), de membrana (HER2) y citoplasmática.

Los subtipos lumbinales representan la mayoría de carcinomas de mama (>60%) (82). El nombre “luminal” deriva de la similitud en la expresión genética entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. A nivel histoquímico expresan citoqueratinas de bajo peso molecular 8 y 18 y

INTRODUCCIÓN

genes relacionados con la activación de RE: LIV1, CCDN1 y GATA 3. Son tumores frecuentemente de bajo grado y menos del 20% presentan mutaciones en TP53. Existen dos subtipos:

- Subtipo luminal A: el subtipo de mejor pronóstico, presenta alta expresión de RE y genes relacionados con RE, baja expresión de genes HER2 y un índice de proliferación bajo (Ki67 < 20%). Muestra alta tasa de respuesta a hormonoterapia y escasa/nula respuesta a la quimioterapia. Debe valorarse el uso de plataformas génicas que explicaremos más adelante para valorar aquellas pacientes que se beneficiaran de quimioterapia.
- Subtipo luminal B: representa el 20% de los tumores y presenta un peor pronóstico en comparación con el subtipo luminal A (83). De manera inversa al subtipo anterior, presenta una menor expresión de genes luminales como el receptor de progesterona, una expresión variable de HER2 y una alta expresión de genes de proliferación y genes relacionados con el ciclo celular. Clínicamente muestra una mayor tasa de respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante y una peor supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años independientemente de la terapia adyuvante (84). Dentro del subtipo luminal B distinguimos también dos subgrupos según si sobreexpresan o no HER2 (84).
 - Luminal B: presenta expresión de RE, una expresión de RP inferior o igual al 20%, un índice de proliferación elevado (Ki67 > o = 20%) y ausencia de expresión de HER2.
 - Luminal B HER2+: presenta las mismas características que el subgrupo anterior (RE +, RP < o = 20%, Ki67 > o = 20%) pero con la diferencia de que sí expresa oncogen HER2.
- Subtipo HER2: representa el 10-15% de los tumores de mama. Se caracteriza por la alta expresión de HER2 y de genes de proliferación y la no expresión de RE. Representan el 50% de los tumores con amplificación del HER2. Estos tumores expresan otros genes como GRB7 y TP53 (40-80%). Se asocian a peor pronóstico que los luminales. Son tributarios de un tratamiento diana específico con los anticuerpos monoclonales Trastuzumab (Herceptin) y Pertuzumab (Perjeta), así como pequeñas moléculas como Lapatinib (Tykerb) y T-DM1 (Kadcycla), conjugado de anticuerpo y fármaco (Trastuzumab-Emtansina). Los tumores HER2 + son más sensibles al tratamiento anti-HER2 que los luminal B HER2+. Tienen alta tasa de respuesta a quimioterapia con antraciclinas y/o taxanos y no difiere según el estado del receptor hormonal (luminal B HER2 + o HER2 +) (82).
- Subtipo basal: representa el 15% de los tumores de mama y se denomina así por la semejanza con la expresión de las células mioepiteliales basales de los ductos mamarios. En los tumores basaloideos los receptores hormonales y el HER2 son negativos. A nivel inmunohistoquímico presenta expresión de CK de alto peso molecular (CK 5/6, 14 y 17), así como laminina, p-cadherina, caveolinas 1 y 2, nestina, cd44, cKIT y factor de crecimiento epidérmico (EGFR). También se asocia con la mutación en el gen BRCA1 (85). Más del

80% de los tumores en pacientes con BRCA1 mutado son basales sin embargo, la mayoría de los tumores basales son esporádicos y la proteína BRCA1 normal. En la práctica clínica el tipo basal like se conoce como triple negativo por su negatividad a los RH y ausencia de sobreexpresión de HER2. Sin embargo, no todos los tumores triples negativo expresan marcadores basales y, por tanto, no pertenecen al grupo basal intrínseco.

2.4.8. Firmas genéticas

En las líneas anteriores hemos hecho mención a los diferentes factores pronósticos clásicos como son la edad, el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos, el grado y el tipo histológico. Hemos hablado también de factores predictores de respuesta a tratamientos que nos permiten definir aquellas pacientes que se beneficiarán de un tratamiento adyuvante. Sabemos por ejemplo que el grado histológico bajo, la expresión de receptores hormonales y la ausencia de expresión HER2 se consideran de buen pronóstico en pacientes tratados con cirugía y terapia endocrina adyuvante. Sin embargo, tienen baja sensibilidad a la quimioterapia y no demuestran mucho beneficio. Sabemos también que a diferencia de los anteriores, los tumores de alto grado histológico, con alto índice de proliferación, receptores hormonales negativos o HER-positivos se asocian con un peor pronóstico pese a mostrar una mayor sensibilidad a la quimioterapia. Ésta se demuestra por una elevada tasa de respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante, y un mayor beneficio con tratamiento adyuvante en comparación con los tumores de bajo grado.

Estos marcadores predictivos y pronósticos tienen características variables que pueden ser independientes unas de otras y pese a aportar información útil, todavía se consideran imperfectos. Las predicciones más precisas sólo se alcanzan por modelos de predicción multivariada y esto justifica los esfuerzos para construir modelos multivariados de pronóstico y predictores de múltiples genes (86). Es por ello que han surgido test genéticos que cuantifican ciertos genes y aplican unos coeficientes de ponderación según el impacto en su valor predictivo. Éstos test analizan la expresión de ciertos genes con valor pronóstico, alguno de ellos también predictivo, en la pieza tumoral. Se utilizan para establecer la posibilidad de recaída y valorar la necesidad de quimioterapia o no.

Las firmas genéticas cuantifican combinando modelos de predicción multivariados, únicamente receptores hormonales y genes de proliferación. Los tumores hormono-negativos tienen mayor proliferación y por ello, el valor pronóstico es limitado. Es por ello que no existen pruebas genéticas pronósticas útiles para tumores hormono-negativos ni predictores de respuesta al tratamiento. A continuación describo los cuatro test genéticos más utilizados en la práctica clínica; los de primera generación (OncotypeDx y MammaPrint) predicen recurrencia a 5 años mientras

que Prosigna y EndoPredict, poseen mejor valor pronóstico para recurrencia y son predictivas de recaída temprana.

- Mamaprint®: es una plataforma genética que se basa en el uso de arrays de expresión para establecer el riesgo de recaída de una paciente intervenida de cáncer de mama. Esta firma utiliza 70 genes relacionados con el metabolismo celular, la apoptosis, la autosuficiencia en señales de crecimiento, la insensibilidad a señales antiproliferativas, el potencial de replicación ilimitado, la invasión tisular/metástasis y la angiogénesis (87). El uso de Mamaprint® está recomendado en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo y HER2 negativo de alto riesgo clínico para guiar las decisiones sobre evitar la quimioterapia (88). Según el último consenso de St.Gallen se recomienda tanto para pacientes con ganglios linfáticos negativos como para los ganglios linfáticos positivos.
- OncotypeDx®: el test OncotypeDx® para el cáncer de mama invasivo cuantifica la expresión de 21 genes en muestras tisulares mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa contra transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real (89). Analiza la expresión de 16 genes relacionados con el cáncer de mama que presentan una mayor correlación con el intervalo libre de recidiva (90) y 5 genes de referencia para normalizar la expresión de genes relacionados con el cáncer. Aplica un algoritmo que permite calcular el Recurrence Score® (RS) individualizado para cada paciente otorgando un valor dentro del rango de 0 a 100. Éste permite estratificar a las pacientes en tres niveles de riesgo de recidiva: riesgo bajo (RS <18), intermedio (RS 18-30) o alto (RS > o igual a 31). Sin necesidad de incorporar otros factores clínicos y patológicos al resultado del test, el OncotypeDx® recomienda el tratamiento con quimioterapia adyuvante en pacientes con RS alto y no la considera indicada en pacientes con RS bajo (91). Actualmente, el test OncotypeDx® está indicado en la toma de decisiones de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estados iniciales, RE positivo, HER2 negativo, en pacientes pre y postmenopáusicas, tanto con ganglios negativos como positivos. El test identifica mediante el nivel de expresión del RE por RT-PCR aquellas pacientes con mayor riesgo de recidiva tardía que podrían beneficiarse de un tratamiento hormonal prolongado a 10 años (82).
- EndoPredict®: es un perfil de expresión génica diseñado para predecir el riesgo de metástasis a distancia a 10 años en pacientes con cáncer de mama RE positivo, HER2 negativo tratadas únicamente con terapia endocrina. Mide mediante RT-PCR cuantitativa los niveles de expresión de ARN de 8 genes relacionados con cáncer y tres genes de referencia. Calcula un índice de riesgo molecular denominado EP otorgando un valor entre 0 y 15, siendo 5 el punto de corte que discrimina de forma dicotómica entre la categoría de bajo y categoría de alto riesgo de metástasis a distancia. Establece también un índice EP clínico (EPclin) al combinar el tamaño del tumor y el estado ganglionar con el índice EP. Ha sido incluido en

la última guía publicada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) como test de segunda generación con valor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de mama RE positivo/HER2 negativo (84).

- PROSIGNA®: el test PAM50 mide la expresión de 50 genes ofreciendo información pronóstica individualizada para cada paciente. Calcula el Risk of Recurrence (ROR) con un score de 0 (mejor pronóstico) a 100 (peor pronóstico) puntos. Identifica aquellas pacientes con enfermedad luminal que no necesitan poliquimioterapia adyuvante dado su bajo riesgo de recidiva a los 10 años sin ella y pacientes que no necesitan terapia endocrina más allá de los 5 años dado que su bajo riesgo de recidiva tardía (82).

2.5. CARCINOMA MICROPAPILAR INFILTRANTE

El Carcinoma Micropapilar Infiltrante (CMI) es también una variante histológica, recientemente descrita, incluida dentro de los carcinomas infiltrantes de la mama. Fue descrito por Fisher *et al.* por primera vez en 1980 y caracterizado en 1993 por Sirianunkgul y Tavassoli (92) quienes describieron 9 ejemplos de lesión. En 2003 fue incorporado en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de los tumores mamarios epiteliales. El Carcinoma Micropapilar Infiltrante Puro (CMIP) es raro, representa el 0,9-2% de todos los carcinomas invasivos de la mama (92–95). Las formas mixtas son más frecuentes, y las áreas con un patrón micropapilar se encuentran hasta en el 7,4% de todos los carcinomas invasivos de la mama (96–98).

A nivel histológico, en el Carcinoma Micropapilar Infiltrante Puro (CMIP), más del 90% del tumor está formado por pequeños nidos de células neoplásicas aglomeradas a modo de mórulas. Estos agregados están desprovistos de un tallo fibrovascular y se encuentran “flotando” dentro de espacios vacíos que pueden imitar a los vasos linfáticos pero desprovistos de revestimiento endotelial. Las agrupaciones epiteliales suelen mostrar una polaridad invertida, en la que el polo apical de la membrana celular tumoral se orienta hacia el exterior, hacia el espacio estromal claro, en lugar de hacia el centro de las agrupaciones. Las células neoplásicas tienen una forma entre cuboidal y columnar, el citoplasma es eosinófilo denso o finamente granular y pueden presentar rasgos apocrinos (99). En la mayor parte de los casos el grado histológico de las células que lo componen es intermedio-alto con pleomorfismo variable y según la clasificación histológica de Nottingham, hasta el 75% de los CMI son de grado 2 o 3 (100–104).

La mayoría de CMI se han asociado a mayor expresión de receptores hormonales (RE y RP) en comparación con otros tipos de cáncer de mama (15,100,101,103–109) aunque algunos estudios, han reportado fenotipo triple negativo en un 15-20% de los casos (104), (110), (111). La sobreexpresión y amplificación de HER2 se ha descrito en una proporción variable de casos (100,101,109,112). El Antígeno Epitelial de Membrana (EMA) (MUC1) recubre la superficie de la membrana orientada al estrato en el CMI indicando una polaridad invertida a diferencia del CDI cuya expresión se localiza en la zona luminal de la membrana celular. La tinción inmunohistoquímica para EMA puede emplearse para diferenciar la polaridad invertida de la posible retracción estromal artefactual en el CDI. Finalmente, a nivel inmunohistoquímico destacar que en el CMI, la expresión de proteínas de adhesión basolateral (E-cadherina, p120) junto con expresión de EMA también indicaría polaridad invertida ayudando al diagnóstico de la lesión (113), (114).

En la mayoría de los casos, el CMI aparece de forma concomitante con otros subtipos histológicos de carcinoma invasivo, más comúnmente con el Carcinoma de Tipo No Especial

(83,101,102) siendo raro encontrarse en la práctica clínica con una forma pura (106,116). La clasificación de la OMS de 2003 no especifica el porcentaje de componente micropapilar necesario para el diagnóstico del mismo y no se ha llegado a una opinión consensuada en la literatura (99). Middleton *et al.* (117) y Zekioglu *et al.* (97) consideraron un componente de CMI superior al 75% del volumen total del tejido diagnóstico de CMI. De La Cruz *et al.* (118) sin embargo, estableció el punto de corte por encima del 33% del volumen del tumor y lo consideró puro cuando el componente de CMI se situaba entre el 33 y el 90%. Alshariff *et al.* (119) siguiendo los hallazgos de Guo *et al.* (96), sugirió que ni el tamaño del tumor ni la cantidad del componente de CMI en el tumor, sino las características histológicas y las reacciones del estroma se correlacionaban con la agresividad del tumor.

Numerosos estudios han establecido la asociación del CMI con factores de mal pronóstico como un mayor tamaño del tumor, una mayor proporción de afectación ganglionar, un mayor número de ganglios linfáticos positivos y una mayor incidencia de invasión linfovascular (93,94,98,107,120,121). Paterakos *et al.* (94) estudiaron un total de 1266 pacientes con cáncer de mama invasivo, 21 de las cuales mostraban un patrón histológico de CMI. Observaron que los tumores con CMI eran más frecuentemente de mayor grado, con mayor afectación ganglionar y con 4 o más ganglios linfáticos afectados. Walsh *et al.* (98) informaron que incluso tumores pequeños con componente micropapilar invasivo mostraban una tendencia similar para la invasión linfovascular y metastatización ganglionar.

Yoon *et al.* (121) analizaron las características clínicas y patológicas de 327 pacientes con CDI y 4979 pacientes con CMI observando un desequilibrio significativo entre las mismas. Las pacientes con CMI tendían como hemos comentado con anterioridad, a presentar mayor afectación ganglionar, un estadio clínico más avanzado, una mayor invasión linfovascular y mayor expresión de RE, RP y HER2. Pensaron que una mayor tasa de metástasis ganglionar y afectación linfovascular podría dar lugar a una menor Supervivencia Libre de Progresión (SLP) sin embargo, una mayor expresividad de receptores hormonales y HER2 también implicaba el uso de tratamientos hormonales y dirigidos. Dicha terapia podría explicar la Supervivencia Global (SG) similar con el CDI. Tras ajustar por variables clinicopatológicas donde se incluían además de la edad, el tamaño del tumor y el estado ganglionar, el estado del RH y el estado del HER2, demostramos que la SG y la SLP de los dos grupos no eran significativamente diferentes.

El CMI se considera una variable altamente agresiva debido a su gran tropismo vascular y linfático y el pronóstico en comparación con el CDI es controvertido. Por esta razón ha sido objeto de especial atención en las últimas décadas (95,102,105,107,116,120–122) y se ha pensado que, debido a la naturaleza linfotrópica del CMI, estas pacientes experimentan peores resultados que las que tienen CDI. Sin embargo, los primeros estudios retrospectivos muestran inconsistencias principalmente porque la mayoría incluyen muestras pequeñas de CMI y los resultados no se

pueden analizar correctamente. Por otro lado, el grupo de CMI en la mayoría de los estudios publicados presenta un estadio más avanzado y un tamaño de muestra menor que el grupo de CDI favoreciendo la aparición de un gran sesgo como consecuencia del desequilibrio entre los datos aportados (122). Yu (107), Tang (103) y Yoon (121) *et al.* coincidieron al observar peor Supervivencia Libre de Progresión en comparación con el CDI de la misma manera que Chen *et al.* (120) cuando lo compararon con el cáncer de mama triple negativo, el subtipo más agresivo de CDI (103,107,120,121,123). Por el contrario, Vingiani *et al.* (101), mostraron que la histología micropapilar no añadía información adicional al riesgo de recidiva local o a distancia de la misma manera que otros autores, que no encontraron diferencias significativas al comparar con CDI (24,95,124). En cuanto a la Supervivencia Global (SG), Chen *et al.* (104,108) publicaron el mayor estudio de resultados del CMI a partir de la base de datos *US National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* donde concluyen que a pesar de presentar una mayor propensión para metastatizar a nivel ganglionar, el CMI presentaba resultados pronósticos comparables al CDI. Posteriormente, en 2017, Chen *et al.* (93) demostraron que el CMI pese a que se manifiesta clínicamente de forma más agresiva con tumores más grandes, mayor número de ganglios afectados y estadio más avanzado, tenía mejores resultados pronósticos a largo plazo, mejor supervivencia global y supervivencia específica de cáncer de mama.

Wu *et al.* (110) publicaron en 2017 un meta-análisis que comparaba el pronóstico del CMI con el CDI incluyendo 14 estudios y un total de 1888 pacientes de CMI y demostraron que no había diferencias significativas en la supervivencia global (SG) y la supervivencia específica de la enfermedad (SSE). Pero, como consecuencia de ciertos defectos en la realización del meta-análisis siguen existiendo controversias. Por un lado, el estudio de Chen *et al.* (120) comparaba el CMI con el cáncer de mama triple negativo siendo inadecuado para el análisis cuantitativo, y por otro, el grupo de CMI tenía un estadio más avanzado que el grupo de CDI en la mayoría de los estudios incluidos (10 de 14). Posteriormente, Ye *et al.* (122) publicaron en 2020 el último meta-análisis conocido hasta la fecha, que incluía 8 publicaciones con un total de 2102 pacientes con CMI que comparaban los datos de supervivencia de éste último con el CDI utilizando el método *Propensity Score Matching (PSM)*. En los últimos años, el método PSM se ha aplicado ampliamente en el análisis retrospectivo ya que permite filtrar casos experimentales y casos controles con características similares reduciendo el efecto del sesgo de selección. Ye *et al.* (122) demostraron que el CMI tiene una peor supervivencia libre de recaída en comparación con el CDI probablemente debido al mayor riesgo de recurrencia local o regional.

Se han publicado estudios retrospectivos que han examinado el pronóstico del CMI, sin embargo, éste sigue generando controversia. Hasta la fecha no existe ningún estudio que incluya un número elevado de pacientes procedentes de un único centro y con un periodo de seguimiento largo. En el Hospital Universitario Dexeus se empezó a diagnosticar el CMI en 1996, poco

después de ser descrito, de forma muy homogénea y con criterios estrictos. Este tipo de tumor constituye una línea de investigación en nuestro Centro que ya dio lugar a una tesis doctoral en 2008 en la que se evaluó el valor pronóstico de esta variante histológica (125). En el estudio se incluyeron 81 pacientes con CMI evidenciándose un alto índice de recidivas (12.3%) y una mortalidad del 7% con un seguimiento máximo de 60 meses. En la serie actual hemos incluido 174 casos con un seguimiento estricto y de larga evolución. Por tanto, constituye una serie altamente depurada y con periodo de seguimiento largo lo que le confiere unas características únicas para el estudio de supervivencia de esta lesión.

3

HIPÓTESIS
Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. JUSTIFICACIÓN DE LA CONVENIENCIA DE LLEVAR A CABO EL PROYECTO

A lo largo de los años se han realizado grandes esfuerzos para entender el comportamiento biológico de una enfermedad tan heterogénea como es el cáncer de mama y así identificar aquellos tumores potencialmente más agresivos y con un mayor riesgo de recurrencia y metástasis. El pronóstico del cáncer de mama puede evaluarse con el tamaño del tumor, el grado histológico y la afectación ganglionar sin embargo, existen otros determinantes morfológicos y biológicos que añaden información precisa a la hora de evaluar los resultados.

El reconocimiento del patrón de crecimiento micropapilar es crucial en el diagnóstico pues nos informa del carácter agresivo de dicha variante por su elevado linfotropismo fenotípico y su asociación con estados avanzados de la enfermedad.

Se han publicado estudios retrospectivos que han examinado el pronóstico del CMI, sin embargo, éste sigue generando controversia. En comparación con el Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial, el Carcinoma Micropapilar Infiltrante exhibe un comportamiento más agresivo debido a su gran tropismo vascular y linfático y su potencial altamente metastásico. A nivel global presentan una supervivencia similar. En muchas series el CMI muestra un menor intervalo libre de enfermedad probablemente debido al mayor riesgo de recidiva a nivel locoregional sin embargo, otros estudios demuestran lo contrario considerándose un tema altamente controvertido.

3.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El CMI es un subtipo histológico relativamente raro de cáncer de mama invasivo incorporado en la clasificación de la OMS en 2013. Es conocido por su alta propensión a la invasión linfovascular y a la metástasis ganglionar mostrando un comportamiento más agresivo que los Carcinomas Infiltrantes de Tipo No Especial. Comúnmente, se presupone que el CMI tiene un pronóstico desfavorable en comparación con otros tipos de cáncer infiltrante. La hipótesis del presente estudio es que el CMI presenta una mayor tendencia a presentar metástasis ganglionares lo que tendría que repercutir en una peor supervivencia global a largo plazo.

3.3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Estimar la supervivencia global y libre de enfermedad del CMI en comparación con otros carcinomas infiltrantes.

Objetivos secundarios:

Analizar los factores asociados a la supervivencia global y libre de enfermedad del CMI.

Estimar si el CMI presenta un riesgo de recidiva superior al carcinoma infiltrante convencional (ductal o lobulillar).

4

MATERIAL
Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

4.1.1. Contexto del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio longitudinal retrospectivo, observacional con un total de 401 pacientes: 174 forman parte del grupo de estudio y 227 del grupo control. El grupo de estudio está compuesto por un total de 174 pacientes diagnosticadas y tratadas de Carcinoma Micropapilar Infiltrante en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Dexeus desde enero 1996 hasta junio 2020. El grupo control lo constituyen 227 pacientes también diagnosticadas y tratadas de carcinomas convencionales no micropapilares de mama en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Dexeus. Éstas han sido seleccionadas de forma aleatoria y se han emparejado por año con la fecha de diagnóstico de los Carcinoma Micropapilares Infiltrantes para homogeneizar tratamientos y tiempo de seguimiento. Los datos se han obtenido a partir de la historia clínica de cada paciente así como vía telefónica y se ha creado una base de datos online REDCap (Research Electronic Data Capture) para la recogida simultánea de los mismos. Los datos se han almacenado de forma anonimizada sin ningún identificador personal o codificación que pueda identificar a la paciente. El protocolo de estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Dexeus (2020/160-GIN-DEX).

4.1.2. Criterios de inclusión

Se consideraron para este estudio mujeres diagnosticadas y tratadas quirúrgicamente de Carcinoma Micropapilar Infiltrante en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Dexeus. Cualquier paciente que mostrara un claro componente de CMI fue incluida en este estudio, independientemente de la extensión del componente micropapilar.

4.1.3. Criterios de exclusión del estudio

Se excluyeron pacientes por sexo masculino.

4.2. VARIABLES

4.2.1. Variables a considerar

Núm. Biopsia		
Fecha biopsia		
Paciente	Edad	
	Lateralidad	d/i/bilateral
	IMC	
	Paridad, edad embarazo	
	Antecedentes neoplasia mama	
	Anticonceptivos/ THS	
	Menarquia/Menopausia	
Tumor	Tamaño	
	In situ	No/Si/extenso
	Multifocal	Si/no
	Tipo histológico BPP	Micropapilar/Ductal/lobulillar
	Tipo histológico pieza	Micropapilar/Ductal/lobulillar
	Grado histológico	1/2/3
	Ganglio centinela	Libre/CTA/micrometástasis/macrometástasis
	Tamaño metástasis GC	
	Otros ganglios	Libre/CTA/micrometástasis/macrometástasis
	Numero de ganglios afectados NoGC	
	Resultado citología	Positiva/sospechosa/negativa
Factores pronósticos	R. Estrógenos	Positivo/negativo
	R. Progesterona	Positivo/negativo
	Ki67	
	HER2	0/1+/2+/3+
	Her2-FISH	No amplificado/amplificado
Tratamiento	Cirugía	Tumorectomía/mastectomía
	QTA primaria	Sí/no
	Hormonoterapia	Sí/no
	Radioterapia	Sí/no
	QTA adyuvante	Sí/no
Evolución	Recidiva locorregional	fecha
	Metástasis a distancia	fecha
	Exitus	fecha
	Bien sin lesiones	fecha
	Fecha de ultimo contacto	fecha

Tabla 1. Variables consideradas y opciones de respuesta de las mismas.

4.2.2. Tamaño del tumor

Se consideró en todos los tumores la máxima dimensión del mayor foco de lesión infiltrante obtenida microscópicamente (24,124,126).

4.2.3. Tipo histológico

El tipo histológico se asignó de acuerdo con la clasificación de la OMS de los tumores de mama (26).

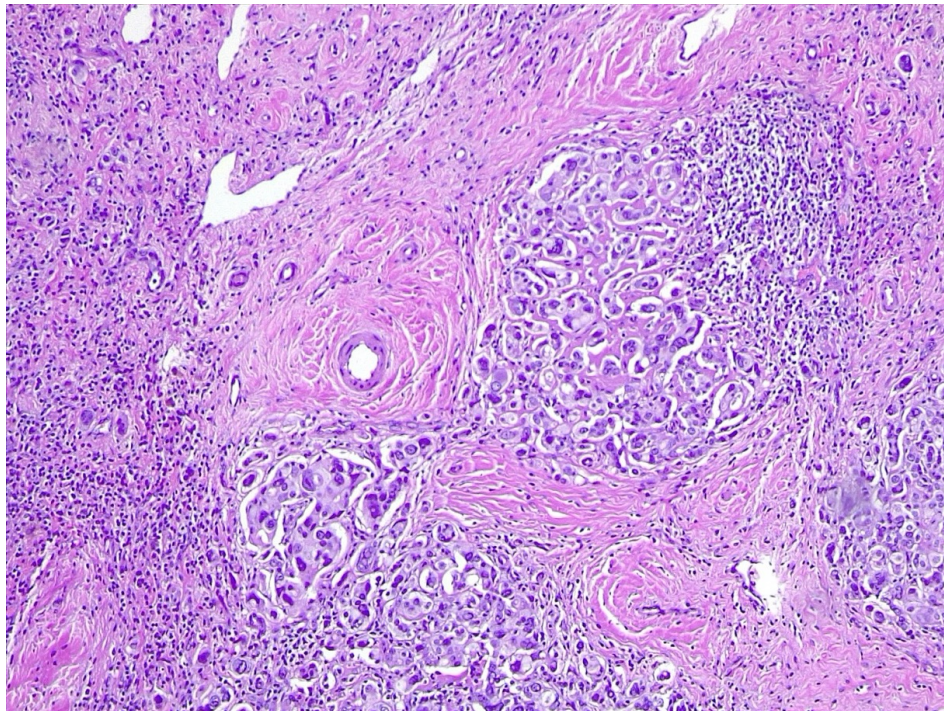


Figura 8. Carcinoma Micropapilar Infiltrante: nidos de células tumorales donde las células adoptan un patrón micropapilar. Estroma con densa fibrosis (HE x 40).

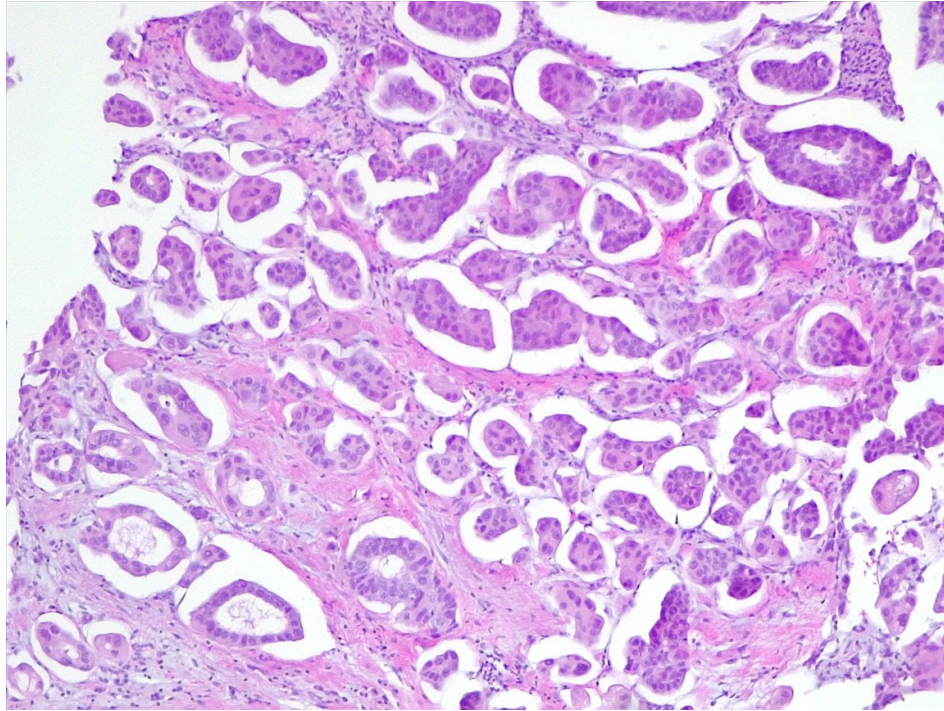


Figura 9. Carcinoma Micropapilar Infiltrante: detalle de una lesión con espacios conteniendo pequeños nidos de células tumorales de aspecto pseudopapilar sin ejes conectivos (HE x 100).

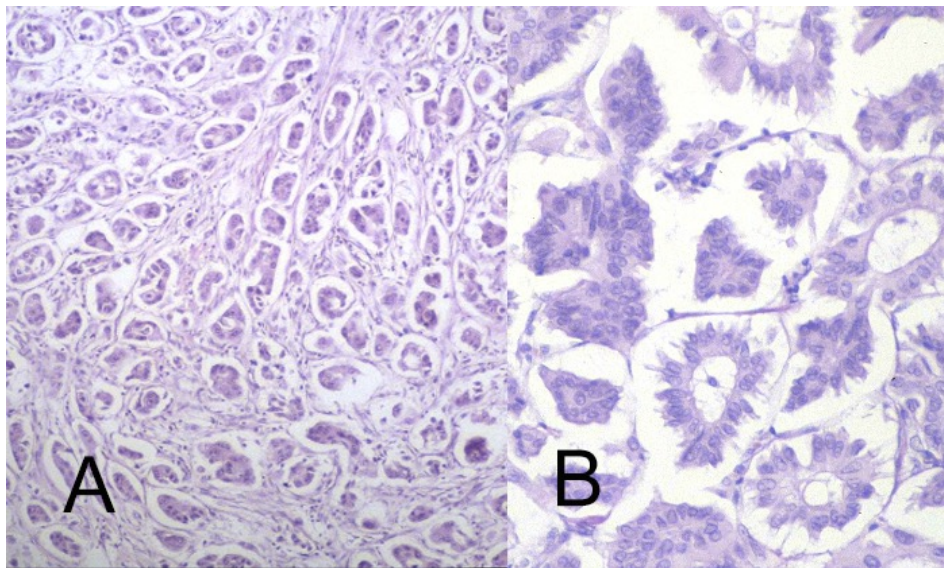


Figura 10. Carcinoma Micropapilar Infiltrante: (A) Tumoración que forma el componente micropapilar en un espacio vacío (HE x 40). (B) La tumoración está formada por pequeños nidos o glándulas con células que muestran polaridad invertida.

El diagnóstico histológico de Carcinoma Micropapilar Infiltrante se realizó cuando se observó un patrón histológico en el que las células tumorales se agregaban formando mórulas pseudopapilares desprovistas de ejes conectivovasculares en un estroma esponjiforme caracterizado por espacios claros y vacíos alrededor de estas estructuras. Estas células en los espacios vacíos

presentaban una polaridad inversa con el polo apical de la célula localizado en la parte externa. Cuando este componente se observaba en el 90% o más del área tumoral se etiquetó como Carcinoma Micropapilar Puro, cuando este porcentaje era inferior se clasificó como Carcinoma Micropapilar Mixto (124). Muy frecuentemente el patrón micropapilar se asocia a invasión de espacios vasculares tanto linfáticos como sanguíneos.

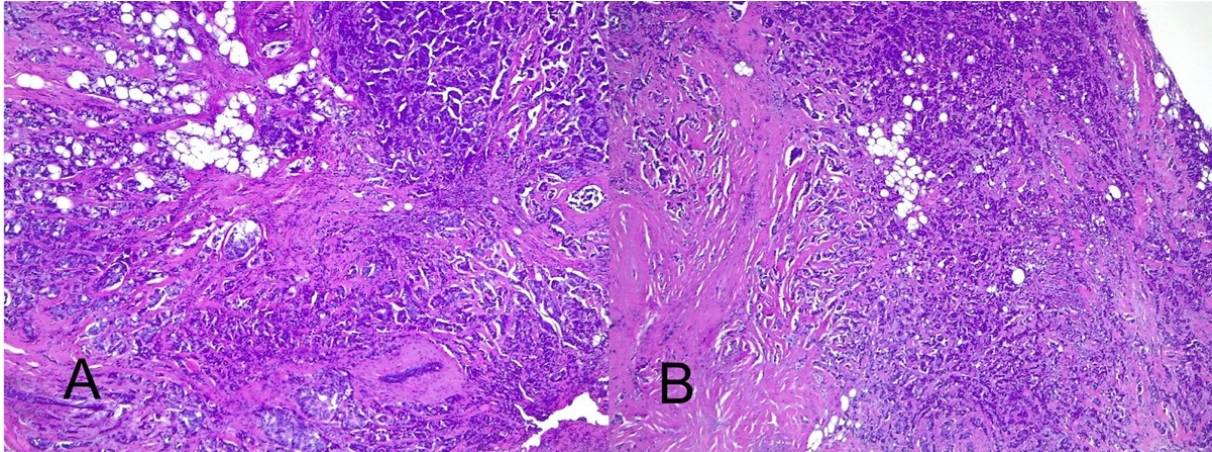


Figura 11. Carcinoma Micropapilar Infiltrante Mixto: (A y B) lesión con áreas con patrón micropapilar y áreas con patrón ductal (HE x 40).

4.2.4. Grado histológico

El sistema de gradación histológica utilizado fue el de Scarff-Bloom Richardson modificado por Elston y que es aplicable a cualquier carcinoma mamario. Se trata de un score que considera tres variables a las que a cada una de ellas asigna una puntuación entre 1 y 3 (28):

Formación de túbulos:

- Score 1: Más del 75% del área tumoral forma glándulas o túbulos.
- Score 2: Entre un 10 y un 75% del área tumoral forma glándulas o túbulos.
- Score 3: Menos de un 10% del área tumoral forma glándulas o túbulos.

Pleomorfismo nuclear:

- Score 1: Núcleos pequeños con escaso incremento en el tamaño respecto a la célula epitelial normal de la mama. Contorno regular, cromatina uniforme y escasa variación en el tamaño.
- Score 2: Las células son mayores de lo normal con nucléolo visible y moderada variación en el tamaño y la forma nuclear.
- Score 3: Núcleo vesiculoso con nucléolo prominente con marcada variación en el tamaño y la forma y ocasionalmente con núcleos bizarros.

Índice mitótico:

Varía en función del tamaño del campo microscópico utilizado por lo que debe de establecerse mediante unas tablas de equivalencias (126). Como aproximación se establece de la siguiente forma:

- Score 1: 3 o menos mitosis por mm².
- Score 2: Entre 4 y 7 mitosis por mm².
- Score 3: 8 o más mitosis por mm².

Si la suma es de 3, 4 o 5 se le asigna un grado I, si es de 6 o 7 un grado II y si es de 8 o 9 un grado III.

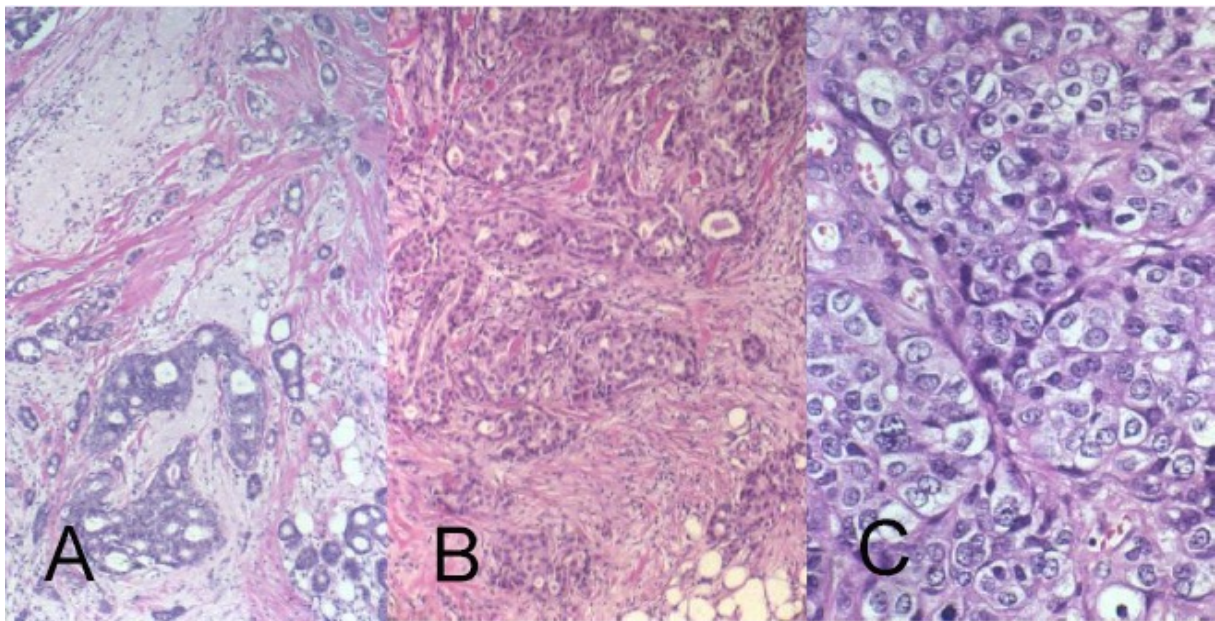


Figura 12. Grado histológico: (A) Grado I: tumoración constituida por túbulos con células con discreto pleomorfismo nuclear y escasas figuras de mitosis (HE x 40). (B) Grado II: tumoración constituida por túbulos y nidos.

4.2.5. Estudio del ganglio centinela

El estudio histológico del ganglio centinela se llevo a cabo utilizando cortes seriados y estudio inmunohistoquímico mediante la determinación de citoqueratinas AE1/AE3 (Novocastra, AE1/AE3, Diagnostic Biosystems, E1/AE3), utilizando métodos automatizados para la realización de estas técnicas (Bond Max, Menarini Diagnostics. BenchMark Ultra, Ventana, Roche). El número de láminas teñidas con hematoxilina-eosina y las teñidas con inmunohistoquímica han variado según la época del diagnóstico, pero al menos se han evaluado cuatro secciones teñidas con hematoxilina-eosina y dos con inmunohistoquímica de cada ganglio centinela.

La clasificación de la afectación del ganglio centinela se llevo a cabo según lo establecido en la clasificación TNM de los tumores de mama (26):

- Células tumorales aisladas: células sueltas o en pequeños grupos de no más de 0.2 mm de extensión máxima o de menos de 200 células. Podían ser detectadas o bien con hematoxilina eosina o por métodos inmunohistoquímicos.
- Micrometástasis: afectación tumoral del ganglio por un agregado células de más de 0.2 mm y/o más de 200 células pero inferior a 2 mm.
- Macrometástasis: agregado de células tumorales en el ganglio linfático de más de 2 mm.
- Negativo: no se encontró ninguna célula tumoral en las secciones estudiadas.

4.3. DETERMINACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS

4.3.1. Determinación de receptores hormonales

La determinación de los receptores hormonales de estrógenos y de progesterona se llevó a cabo mediante técnicas de inmunohistoquímica utilizando los anticuerpos Abbot ER-ICA monoclonal y Ventana SP1 para el receptor de estrógenos y Abbot PgR-ICA monoclonal y Ventana SP11 para el de progesterona. Ambas determinaciones se llevaron a cabo con métodos automatizados (Bond Max, Menarini Diagnostics. BenchMark Ultra, Ventana, Roche). Para su interpretación se estableció el porcentaje de células que expresaban el receptor a través de la tinción nuclear. Para ello se evaluó todo el área tumoral. Se indicó la intensidad de la tinción según si fue débil, moderada o intensa. Esta se estimó de forma conjunta en toda el área tumoral.

Se consideraron resultados positivos cuando al menos había tinción en más del 1% de células y negativos por debajo de estos valores independientemente de la intensidad de la tinción (126,127).

4.3.2. Determinación de HER2/neu

La determinación de HER se efectuó mediante inmunohistoquímica (Ventana 4B5 o Novocasttra CB11) con métodos automatizados (Bond Max, Menarini Diagnostics. BenchMark Ultra, Ventana, Roche). En algunos casos fue necesaria la hibridación in situ fluorescente (FISH) (datos reactivos FISH Pangaea). En ambos métodos se siguieron protocolos estandarizados (128). Los resultados se expresaron de la siguiente forma:

Positivo:

- Inmunohistoquímica (3+): Tinción circunferencial de membrana, completa e intensa en más de un 10% de las células tumorales (*).
- Hibridación in situ:
 - Sonda única con un promedio de copias de HER2 ≥ 6.0 señales por célula en una población homogénea y continua.
 - Sonda dual HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 con un promedio de copias de HER2 ≥ 4.0 señales por célula en una población homogénea y continua. Si el promedio de copias es < 4.0 señales por célula en una población homogénea y continua.
 - Sonda dual HER2/CEP17 ratio < 2.0 con un promedio de copias de HER2 ≥ 6.0 señales por

célula en una población homogénea y continua.

Equívoco:

- Inmunohistoquímica (2+): Tinción circunferencial de membrana, incompleta y/o (completa) con intensidad leve y/o moderada, en más de un 10% de las células tumorales (*). O tinción circunferencial de membrana completa e intensa en $\leq 10\%$ de las células tumorales (*).
- Hibridación in situ:
 - Sonda única con un promedio de copias de HER2 ≥ 4.0 y < 6.0 señales por célula en una población homogénea y continua.
 - Sonda dual HER2/CEP17 ratio < 2.0 con un promedio de copias de HER2 ≥ 4.0 y < 6.0 señales por célula en una población homogénea y continua.

Negativo:

- Inmunohistoquímica (1+): Tinción incompleta de membrana prácticamente imperceptible en más de un 10% de las células tumorales (*).
- Inmunohistoquímica (0): No se observa tinción o tinción incompleta de membrana prácticamente imperceptible en un 10% o menos de las células tumorales.
- Hibridación in situ:
 - Sonda única con un promedio de copias de HER2 < 4 señales por célula.
 - Sonda dual HER2/CEP17 ratio < 2.0 con un promedio de copias de HER2 < 4.0 señales por célula en una población homogénea y continua.

(*) Tinción apreciable con un objetivo de poco aumento en una población de células infiltrantes homogénea y continua.

Indeterminado:

Cuando ha habido algún problema técnico, artefacto o con dificultades de interpretación. En este caso deberá de repetirse el análisis en otra muestra.

Antes de 2018 se utilizaban valores distintos para la interpretación: Para considerarse positivo mediante IHQ la tinción debía ser de membrana y completa en más del 30% de células y por FISH la ratio HER2/CEP superior a 2.2 o el número de copias superior a 6 (129).

4.3.4. Determinación de Ki67

Se midió la tinción nuclear mediante técnicas inmunohistoquímicas (Visionbiosystems Bond MM1, Ventana, anti-Ki67) con métodos automatizados (Bond Max, Menarini Diagnostics, BenchMark Ultra, Ventana, Roche). El resultado se expresó a través del porcentaje de células que se tiñen entre el total de células malignas evaluadas (130).

La evaluación se realizó en función de la homogeneidad de la tinción:

- Tinción homogénea en el área tumoral: Se contaron como mínimo las células positivas en tres campos de mayor aumento.
- Tinción heterogénea en el área tumoral:
 - Gradiente que se incrementa entre la periferia y el centro: Se contaron tres campos en la periferia del tumor porque la periferia se considera el área más activa del tumor.
 - Puntos calientes: Se estableció una aproximación al promedio de todo el tumor.

4.4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Cálculo del tamaño de la muestra

La muestra la constituyen los 174 casos de CMI diagnosticados en nuestro centro durante el periodo de estudio. El grupo control está formado por 227 casos de carcinoma infiltrante convencional (no micropapilar) seleccionados aleatoriamente y pareados por años de diagnósticos con el grupo de casos. No se ha realizado un cálculo formal del tamaño de la muestra para detectar un efecto dado, todos los análisis realizados han sido exploratorios.

Métodos estadísticos para el análisis

Las variables cuantitativas se han descrito mediante el uso de medias, desviación típica, máximos y mínimos. Para las variables cuantitativas se han utilizado tablas de frecuencias y porcentajes.

Las distribuciones de las variables continuas se han comparado entre los grupos utilizando la prueba t-de student, y las variables cualitativas se compararon con la prueba Ji-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

La estimación de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global se ha reali-

zado mediante el uso de curvas Kaplan-Meier. La comparación de las supervivencias se realizó aplicando la prueba log-rank.

Para el análisis de los factores asociados a la supervivencia se han utilizado modelos de Cox. Para elaborar el modelo de COX para el estudio de la supervivencia global se seleccionaron aquellas variables morfológicas de acuerdo a su impacto contrastado en la literatura en la supervivencia (tipo histológico, afectación ganglionar, grado histológico y tamaño tumoral), además se añadieron en la ecuación la edad y el año del diagnóstico para homogeneizar la serie.

El tiempo de supervivencia libre de enfermedad se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la primera progresión de la enfermedad o de fallecimiento por cualquier causa. Para el tiempo de supervivencia global se calculó desde el diagnóstico hasta la fecha de exitus. Todos los casos se censuraron a la fecha de último contacto con la paciente. La fuente de datos primaria para la obtención de la información fue la historia de la paciente y en aquellos casos con seguimiento muy tardío se contactó telefónicamente con la paciente o con sus familiares para certificar el status de la paciente.

Todos los test han sido bilaterales con una significación fijada al 5%. El análisis estadístico se ha ejecutado en la Unidad de Epidemiología y Estadística del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción del Hospital Universitario Dexeus.

5

RESULTADOS

RESULTADOS

El total de casos estudiados fue de 401, 174 casos de Carcinoma Micropapilar Infiltrante y 227 casos controles. La histología de los casos que formaban el grupo control fue Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial (Ductal, NOS) en 186 (82%) casos, lobulillar 32 (14%) y otros tipos 9 (4%). En el grupo de CMI, 92 (53%) casos fueron puros y 82 (57%) mixtos.

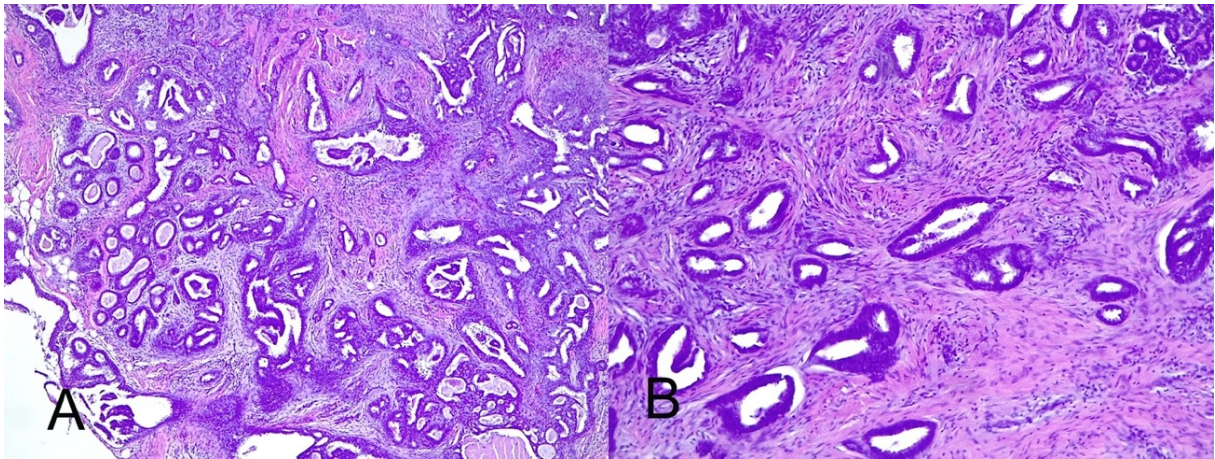


Figura 13. Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial (Ductal, NOS): (A) La tumoración está constituida por conductos de variado tamaño y formas anguladas (HE x 40). (B) Detalle de los túbulos con un revestimiento por células cúbicas rodeados por un estroma desmoplásico (HE x 100).

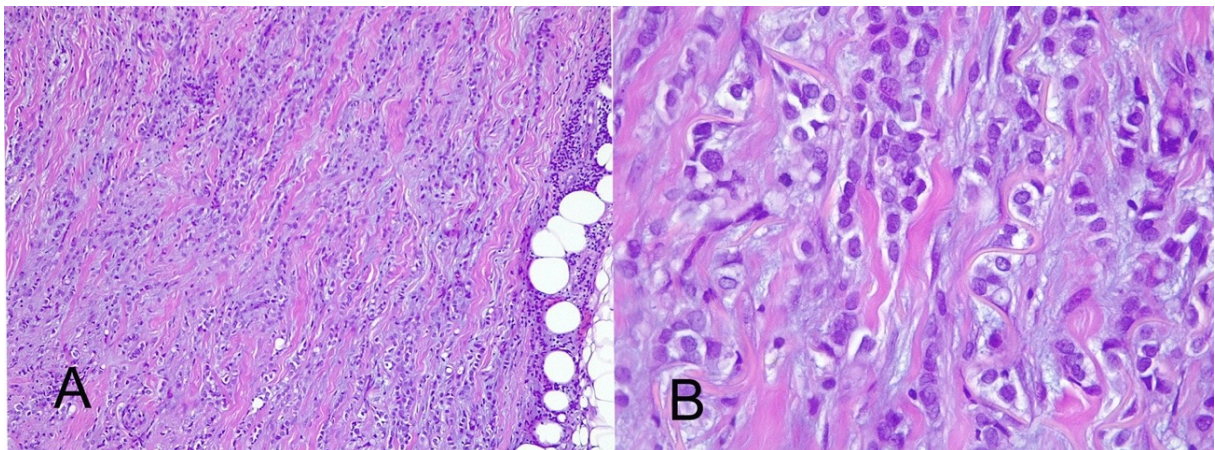


Figura 14. Carcinoma Lobulillar Infiltrante: (A) Tumoración constituida por una proliferación de células de pequeño tamaño que se agrupan formando hileras (HE x 40). (B) Detalle de las células con núcleo pequeño y dispuestas en hileras (HE x 100).

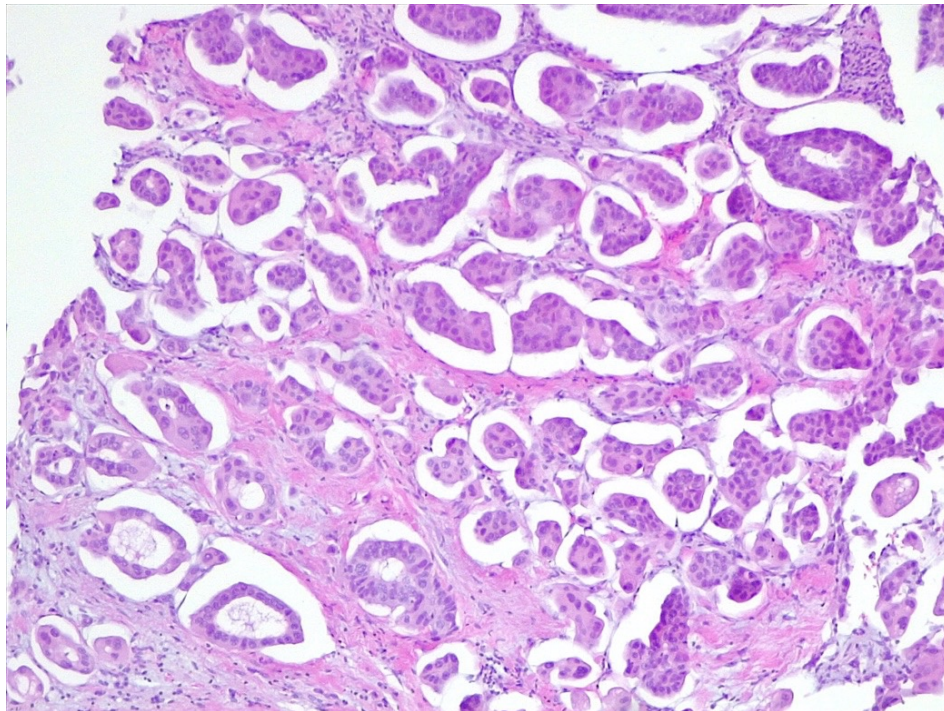


Figura 15. CMI: detalle de una lesión con espacios conteniendo pequeños nidos de células tumorales de aspecto pseudopapilar sin ejes conectivos (HE x 100).

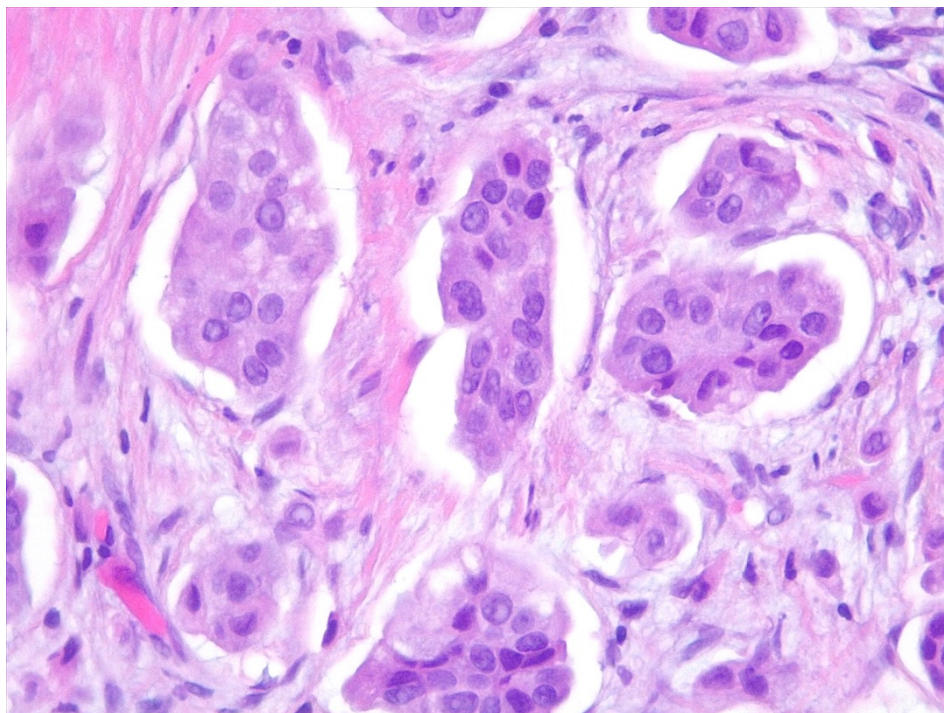


Figura 16. CMI: detalles de células tumorales con núcleos con escaso pleomorfismo nuclear y citoplasma ligeramente eosinófilo (HE x 400).

La edad media en el grupo de CMI fue de 52.6 ± 12.4 años con un rango de 29 a 84 años. La edad media del grupo control fue de 53.1 ± 12.7 años con un rango de 27 a 93 años. No hubo dife-

rencias estadísticamente significativas en cuanto edad entre ambos grupos ($p=0.91$) (Figura 17).

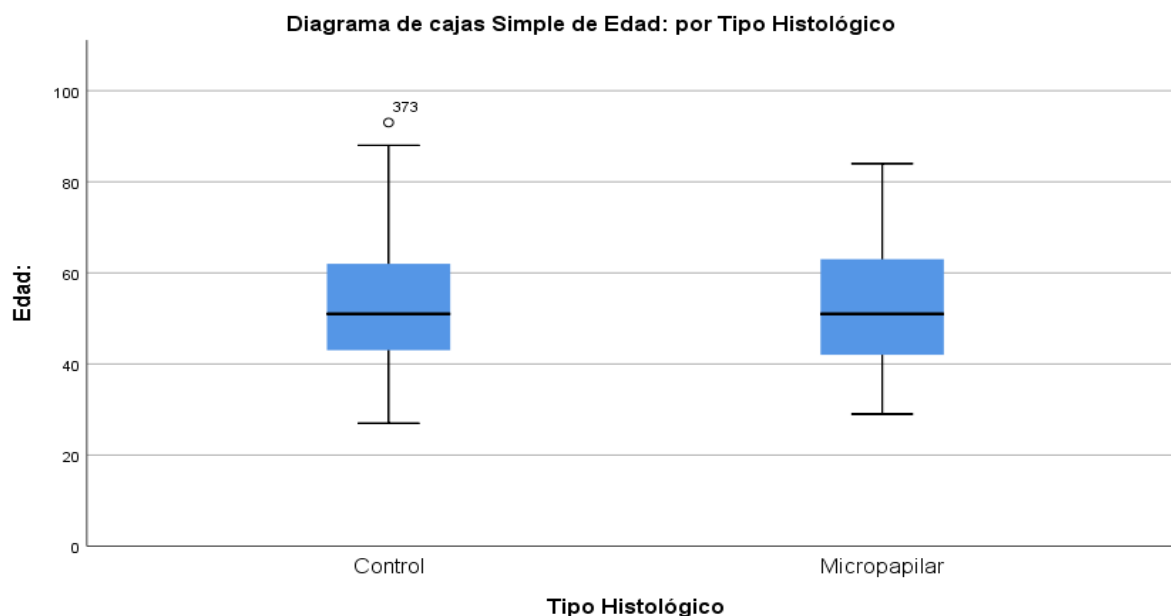


Figura 17. Diagrama de cajas simple de edad por tipo histológico.

Se conoció el IMC en 303 casos y éste fue similar en ambos grupos ($p=0.06$). En el grupo de CMI fue de 24.4 ± 3.5 con un rango de 18.4 a 40 y en el grupo control de 25.2 ± 4.7 con un rango de 14.7 a 50 (Figura 18).

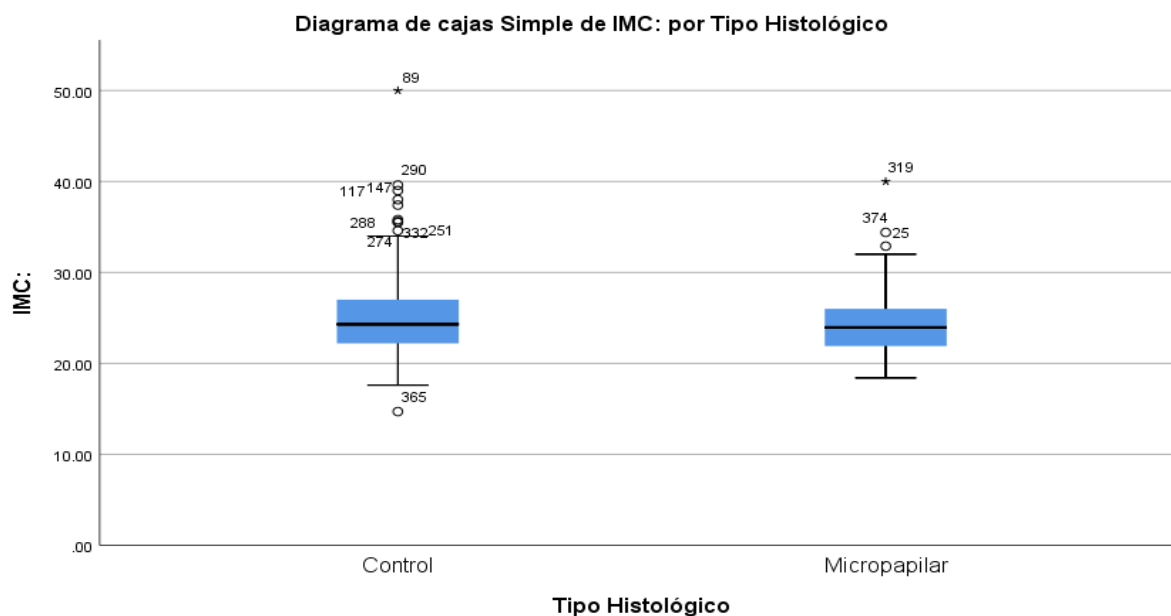


Figura 18. Diagrama de cajas simple de IMC por tipo histológico.

En lo que se refiere a la paridad se dispuso del dato en 227 pacientes. De éstas, en el grupo de

RESULTADOS

mujeres con CMI 137 (79%) eran parás y en el grupo control 182 (80%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.7$) (Figura 19).

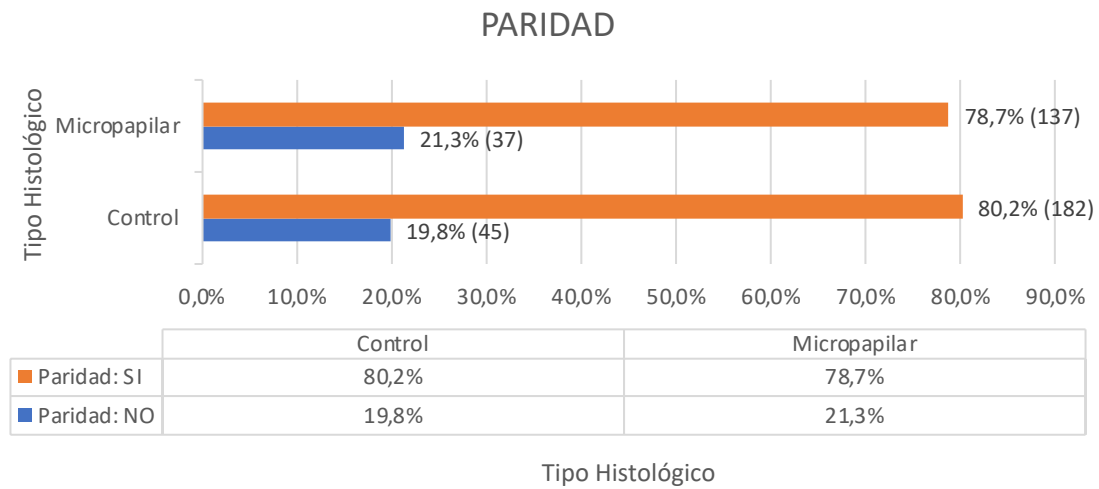


Figura 19. Diagrama de barras de paridad por tipo histológico.

La edad en el primer embarazo era conocida en 272 casos y la de ambos grupos fue equiparable ($p=0.48$), de 26.9 ± 4.9 años con un rango de 16 a 40 años en el grupo de CMI y de 27.6 ± 5.1 años con un rango de 18 a 41 años en el grupo control (Figura 20).

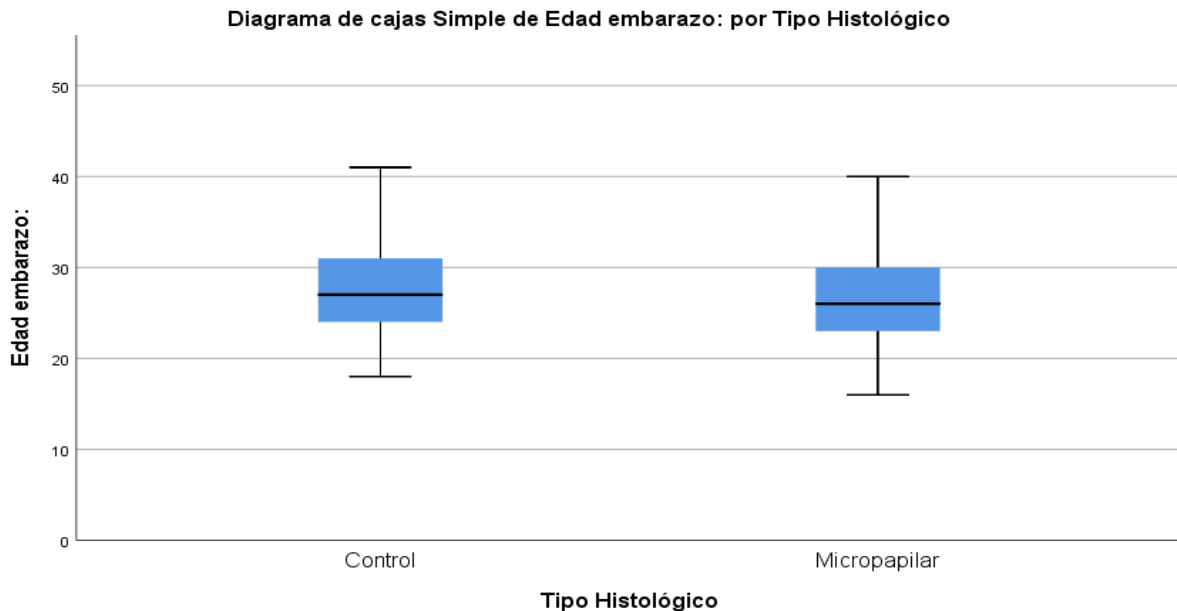


Figura 20. Diagrama de cajas simple de edad en el primer embarazo por tipo histológico.

La edad de la menarquia en las pacientes del grupo de CMI fue de 16.6 ± 1.5 años con un rango de 9 a 18 años y en las del grupo control de 12.5 ± 1.3 años con un rango de 9 a 17 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.08$) (Figura 21).

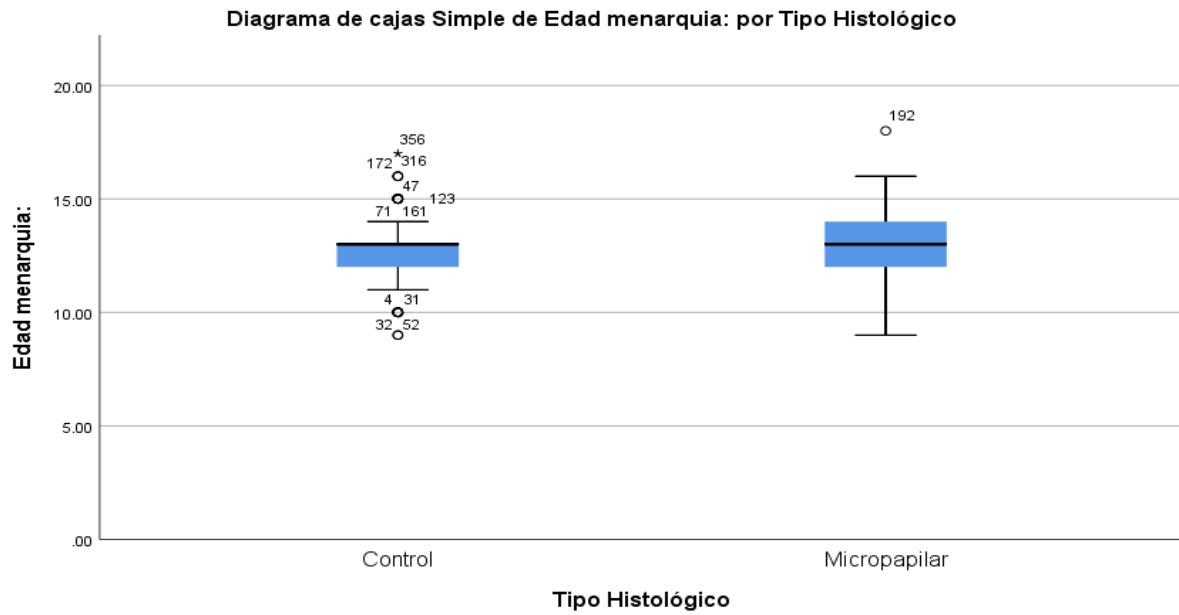


Figura 21. Diagrama de cajas simple de edad de la menarquia por tipo histológico.

Un total de 214 pacientes eran menopáusicas en el momento del diagnóstico, 93 (43%) del grupo de CMI, y 121 (57%) del grupo control. La edad de la menopausia en el grupo de mujeres con CMI fue 49.1 ± 5.5 años con un rango de 25 a 58 años y en el de mujeres del grupo control 49.6 ± 4.2 año con un rango de 36 a 59 años. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 22).

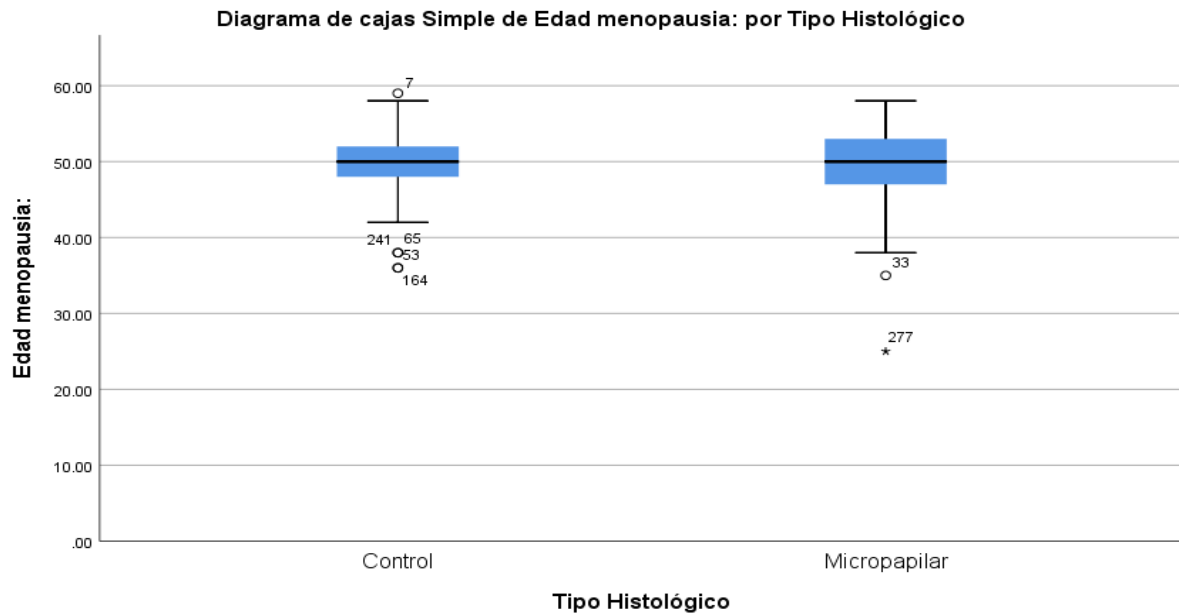


Figura 22. Diagrama de cajas simple de edad de la menopausia por tipo histológico.

Siete (4%) pacientes del grupo de CMI presentaron antecedentes personales de neoplasia de

RESULTADOS

mama y en el grupo control hubo 40 (18%) pacientes con estos antecedentes. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (Figura 23).

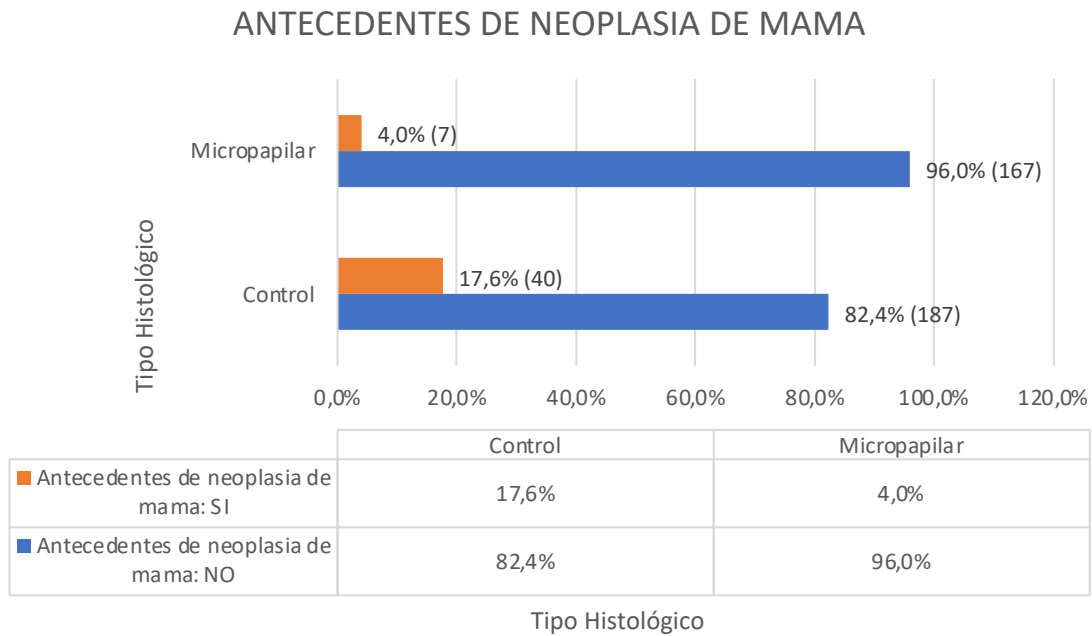


Figura 23. Diagrama de barras de antecedentes personales de neoplasia de mama por tipo histológico.

En 260 pacientes se dispuso del dato de si estaban tomando anticonceptivos orales o tratamiento hormonal substitutivo. Hubo más pacientes que tomaban anticonceptivos o tratamiento hormonal substitutivo en el grupo de pacientes con CMI (55, 54%) que en el grupo control (55, 35%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (Figura 24).

ANTICONCEPCIÓN/ TRATAMIENTO HORMONAL SUBSTITUTIVO

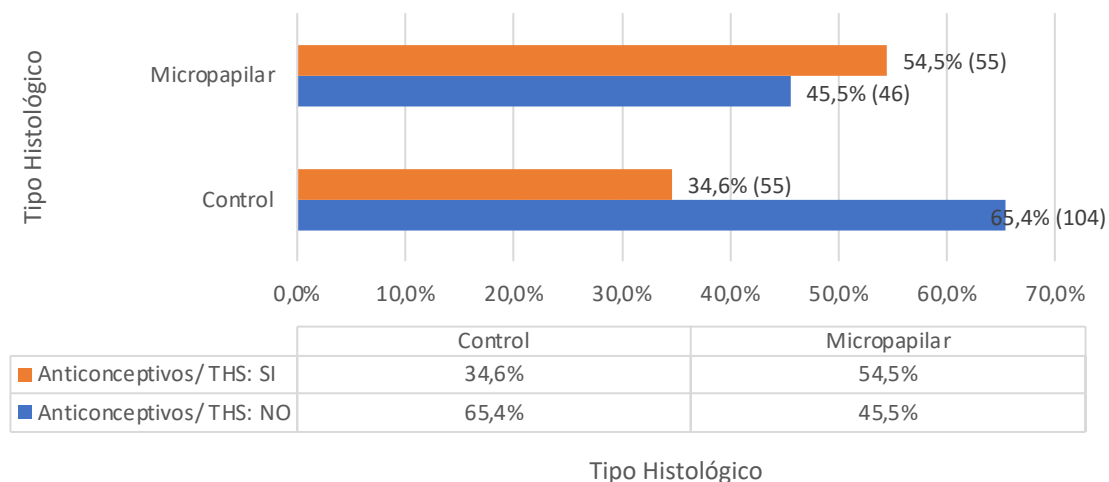


Figura 24. Diagrama de barras de tratamiento anticonceptivo y terapia hormonal sustitutiva por tipo histológico.

No se encontraron diferencias en la lateralidad de la lesión, 200 casos estaban en el lado derecho, 79 (45%) CMI y 121 (53%) del grupo control, y 195 en el lado izquierdo, 95 (55%) CMI y 100 (44%) del grupo control. No obstante, sí hubo diferencias en la bilateralidad ($p < 0.05$) de forma que no se observó ningún caso de tumor bilateral en el grupo de CMI y se detectaron 6 casos en el grupo control (Figura 25).

LATERALIDAD

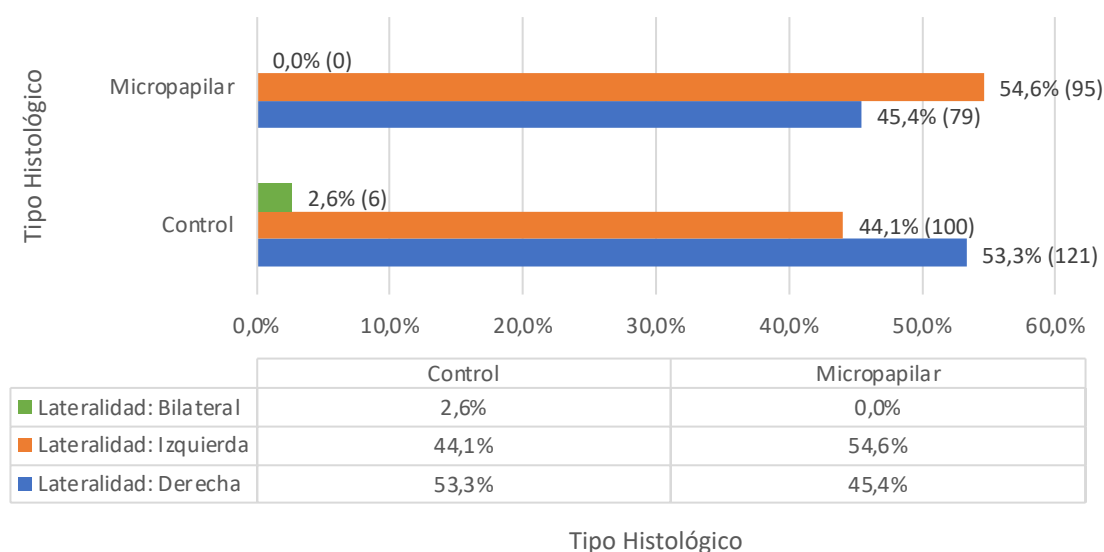


Figura 25. Diagrama de barras dominancia de la lesión por tipo histológico.

RESULTADOS

En 96 casos los tumores fueron multifocales, 38 (22%) del grupo CMI, y 58 (26%) del grupo control. No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.38$) (Figura 26).

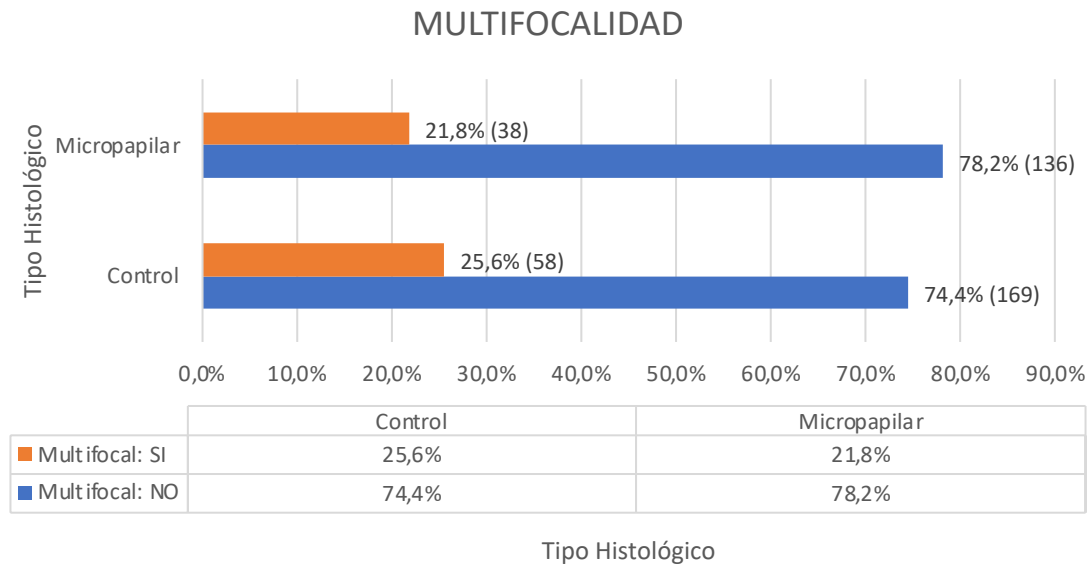


Figura 26. Diagrama de barras multifocalidad por tipo histológico.

En lo que se refiere a pruebas de imagen, se disponía de datos del diagnóstico ecográfico en 219 pacientes, 75 (34%) del grupo de CMI y 144 (66%) del grupo control. En 170 pacientes el diagnóstico ecográfico fue de masa, 59 (79%) del grupo de CMI y 111 (77%) del grupo control. En 34 fue de distorsión, 11 (15%) del grupo CMI y 23 (16%) del grupo control. Finalmente, en 15 casos no se observó imagen ecográfica sospechosa, 5 (7%) del grupo CMI y 10 (6%) del grupo control. La mayoría de las lesiones en ambos grupos mostraron características hipoecogénicas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la forma de presentación ecográfica ($p=0.90$) ni sus características ecogénicas ($p=0.70$) (Figura 27, Figura 28).

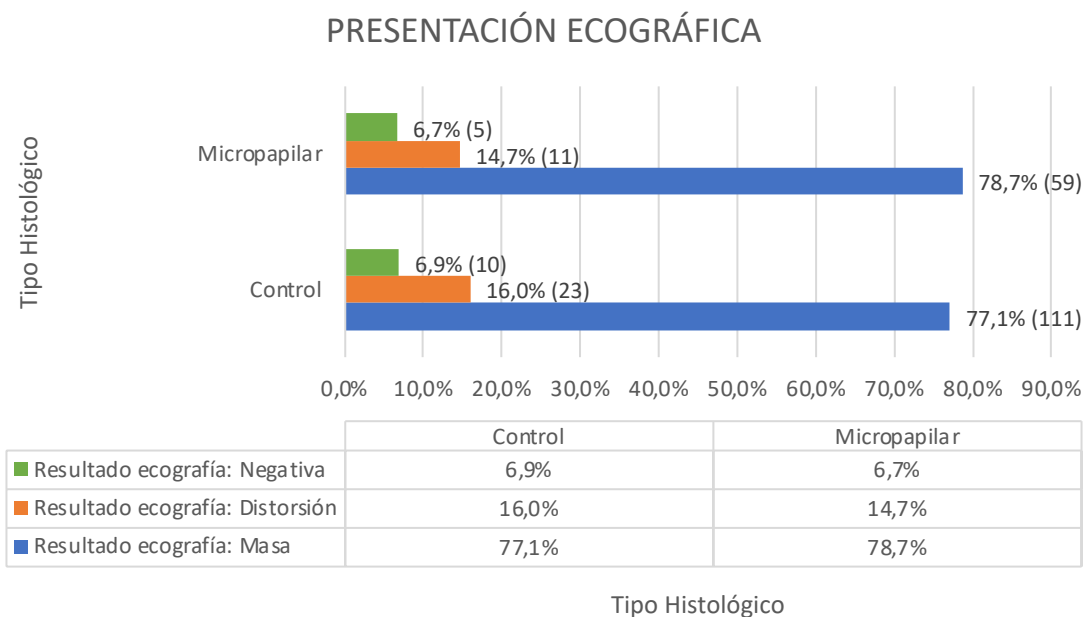


Figura 27. Diagrama de barras presentación ecográfica por tipo histológico.

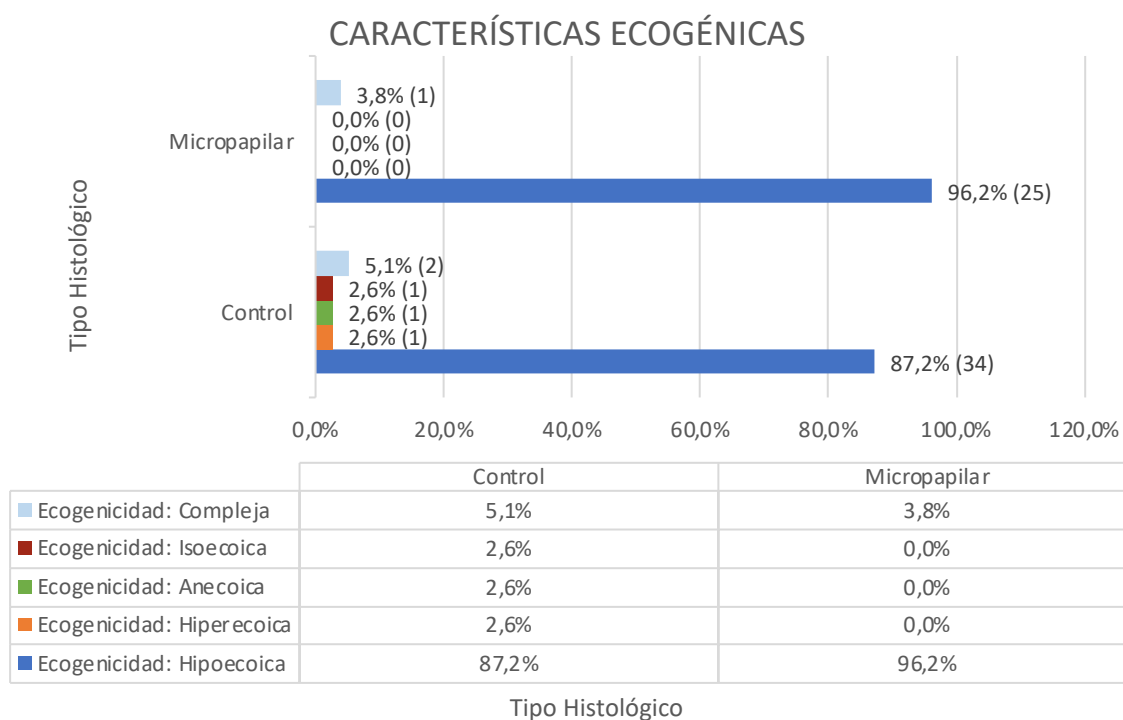


Figura 28. Diagrama de barras características ecogénicas por tipo histológico.

Las características mamográficas estaban disponibles en 229 casos, 107 (47%) CMI y 122 (53%) del grupo control. La forma de presentación mas frecuente fue a modo de masa en 36 (34%) casos de CMI y en 53 (43%) casos del grupo control, seguido por la presencia de microcalcificaciones en 34 (32%) casos del grupo CMI y en 28 (23%) casos del grupo control. No hubo

RESULTADOS

ningún patrón mamográfico predominante con significación estadística ($p=0.23$) (Figura 29).

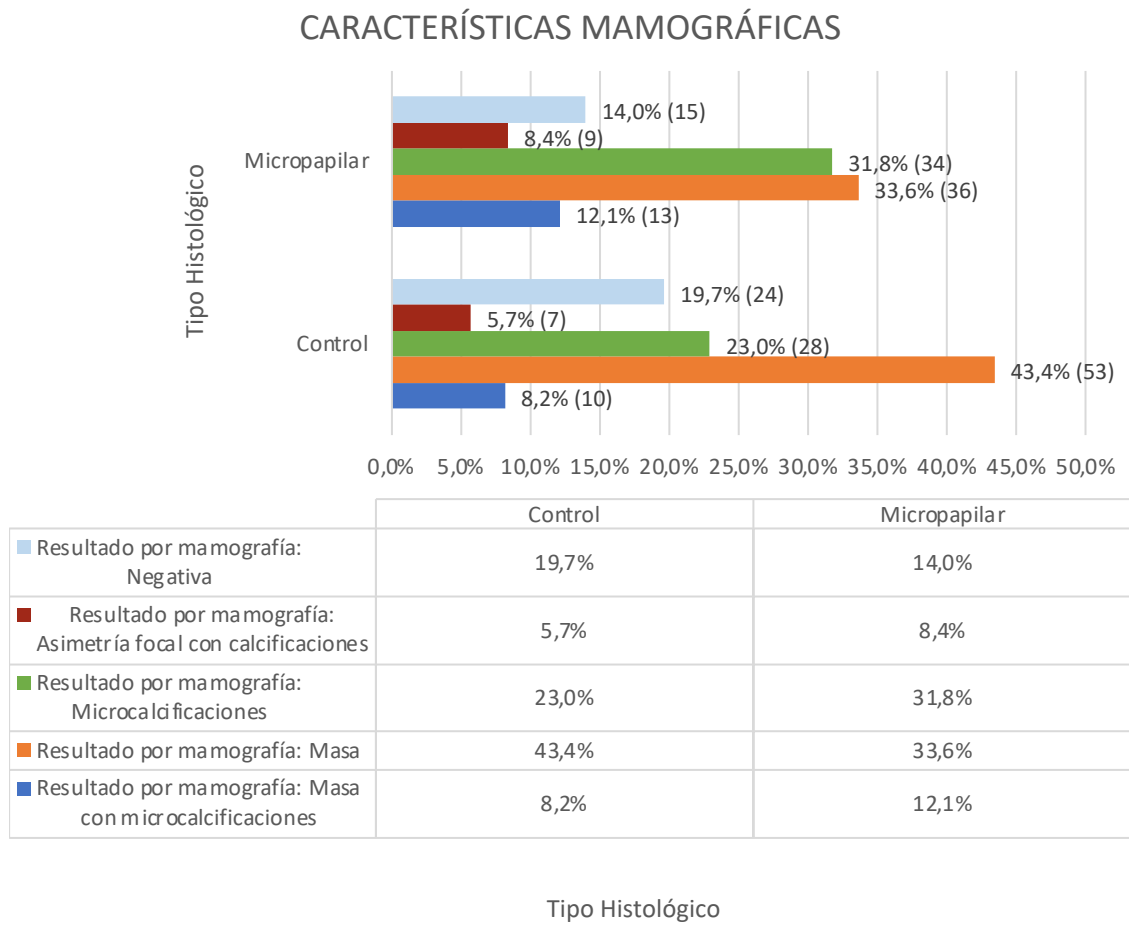


Figura 29. Diagrama de barras características mamográficas por tipo histológico.

En 313 casos hubo estudio citológico previo al diagnóstico histológico. El diagnóstico fue de malignidad en 136 de 147 (93%) casos de CMI y en 130 de 166 (78%) casos del grupo control. En el grupo de CMI hubo 11 (7%) falsos negativos y en el grupo control 36 (22%) (Figura 30).

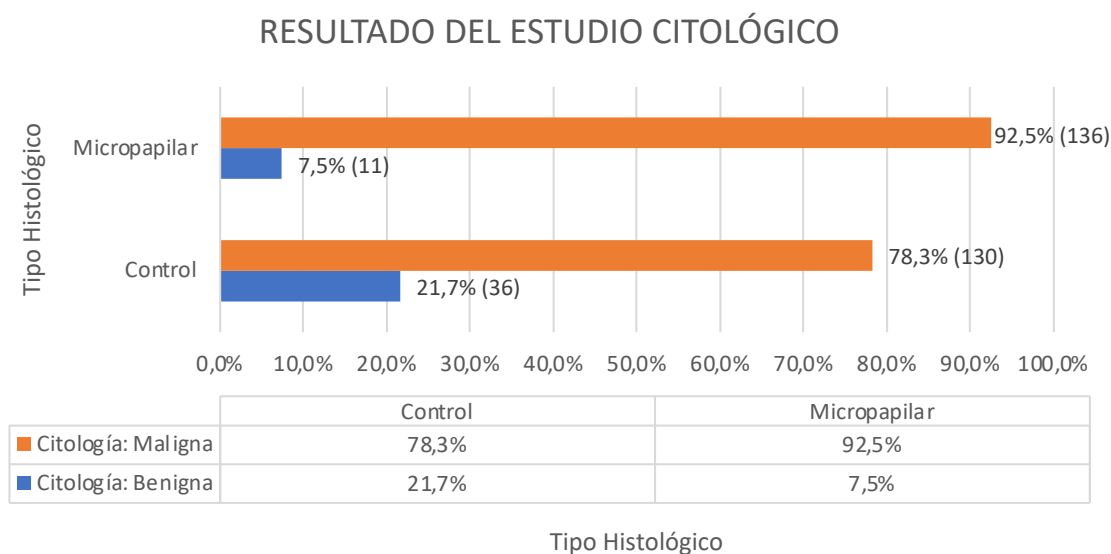


Figura 30. Diagrama de barras resultado del estudio citológico por tipo histológico.

En 195 casos se disponía de una biopsia por punción previa, 78 (40%) casos de CMI y 116 (60%) casos del grupo control. En los casos de CMI, el diagnóstico de la biopsia por punción previa fue de CMI en 23 casos, Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial (Ductal, NOS) en 51, carcinoma lobulillar en 1 y otros tipos histológicos en 3. En el grupo control el diagnóstico de la biopsia por punción previa fue de Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial (ductal, NOS) en 84 casos, lobulillar en 23 y otros en 9 casos (Figura 31).

TIPO HISTOLÓGICO EN LA BIOPSIA POR PUNCIÓN

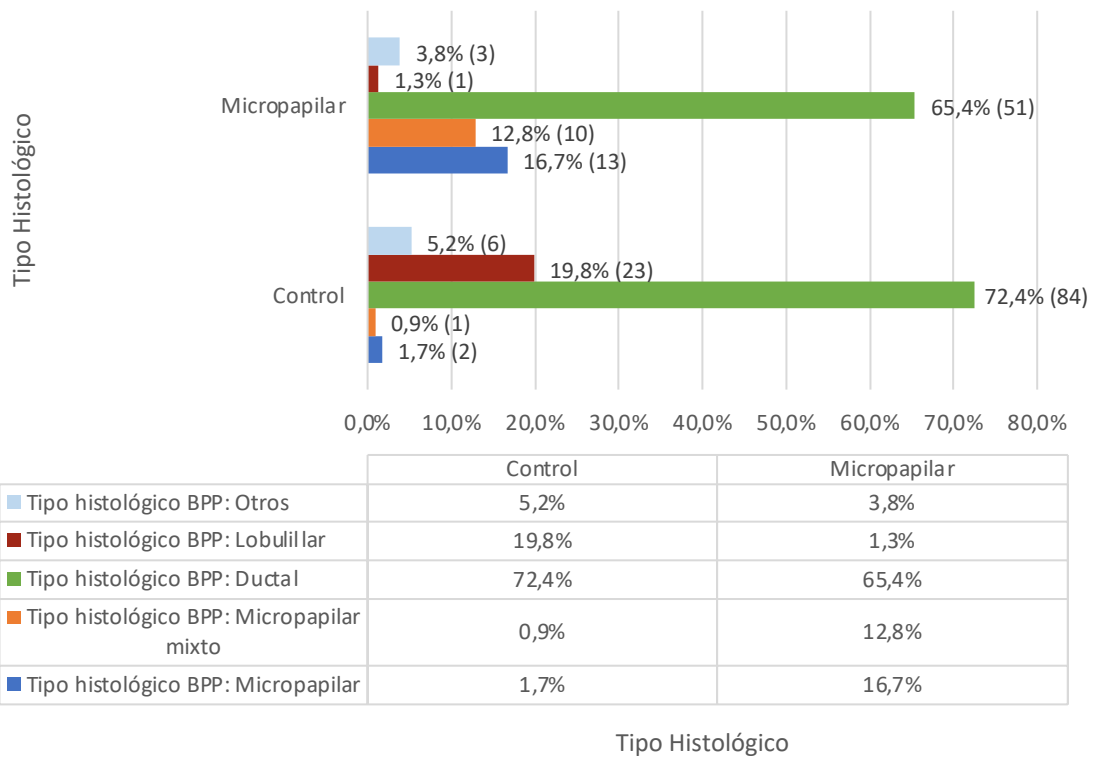


Figura 31. Diagrama de barras del tipo histológico de la biopsia por punción por tipo histológico.

El tamaño tumoral fue similar en ambos grupos ($p=0.32$). El tamaño medio en los CMI fue de 19.3 ± 10.4 mm con un rango entre 2 y 50 mm y en el grupo control de 17.4 ± 12.9 mm con un rango entre 0.5 y 70 mm. Tampoco existieron diferencias entre el tamaño tumoral establecido por ecografía ($p=0.87$) y el establecido por mamografía ($p=0.05$). Tanto la ecografía y sobre todo la mamografía, tenían una tendencia a sobreestimar el tamaño de la lesión en ambos grupos (Figura 32).

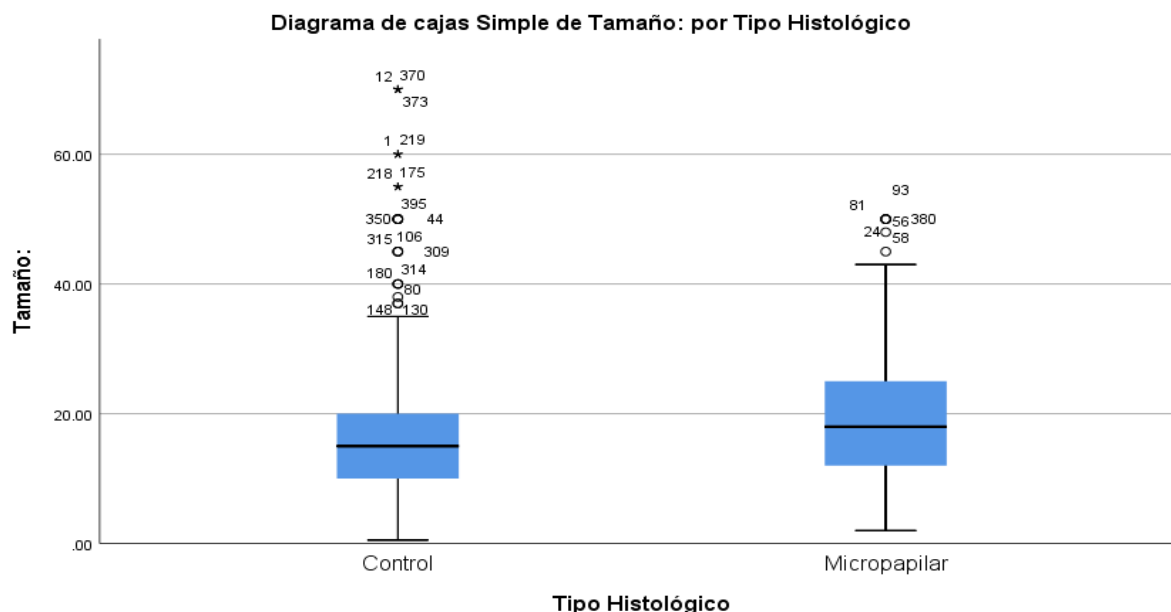


Figura 32. Diagrama de cajas simple de tamaño por tipo histológico.

El grado histológico según el sistema de Nottingham más frecuente en el grupo de CMI fue el II en 86 (49%) casos y en el grupo control el I en 117 (51%) casos. También hubo más casos con grado III en el grupo de CMI que en el grupo control (Figura 33).

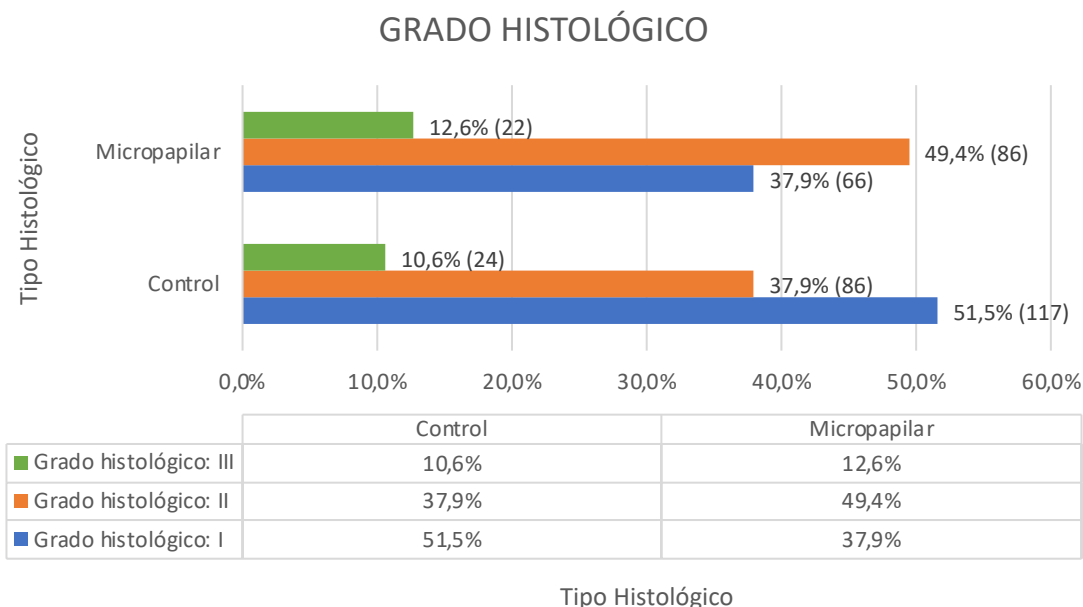


Figura 33. Diagrama de barras de grado histológico por tipo histológico.

En 155 casos no había componente in situ mezclado con el tumor infiltrante, 62 (36%) del grupo CMI y 93 (41%) del grupo control. En los casos en los que había componente intraductal,

RESULTADOS

112 (64%) del grupo CMI y 134 (59%) del grupo control, éste era componente intraductal extenso (12 casos del grupo CMI y 21 del grupo control). No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.28$) (Figura 34).

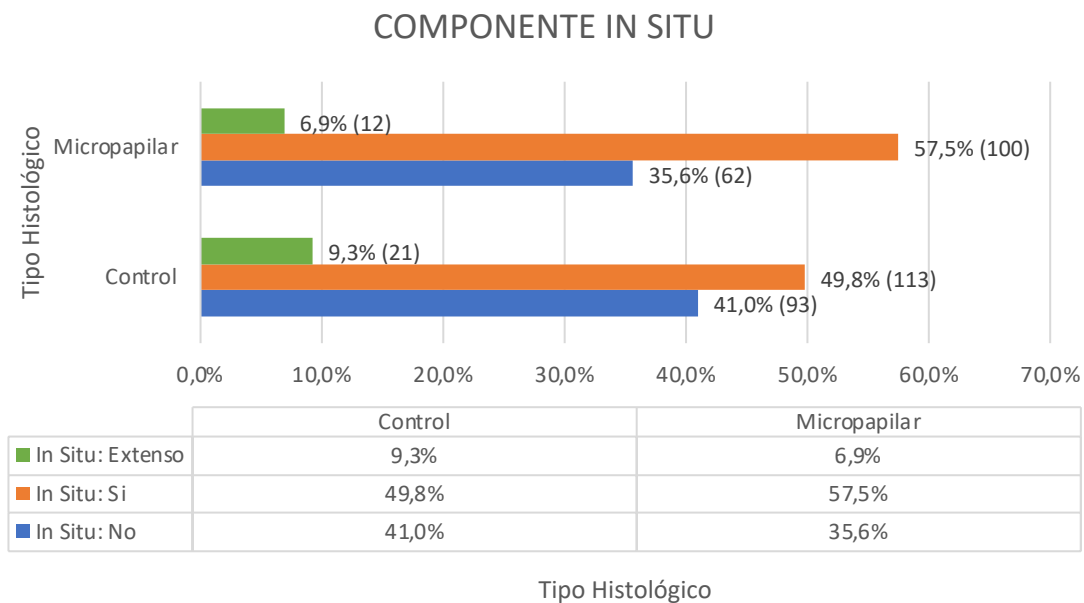


Figura 34. Diagrama de barras de presencia de componente in situ mezclado con el tumor infiltrante por tipo histológico.

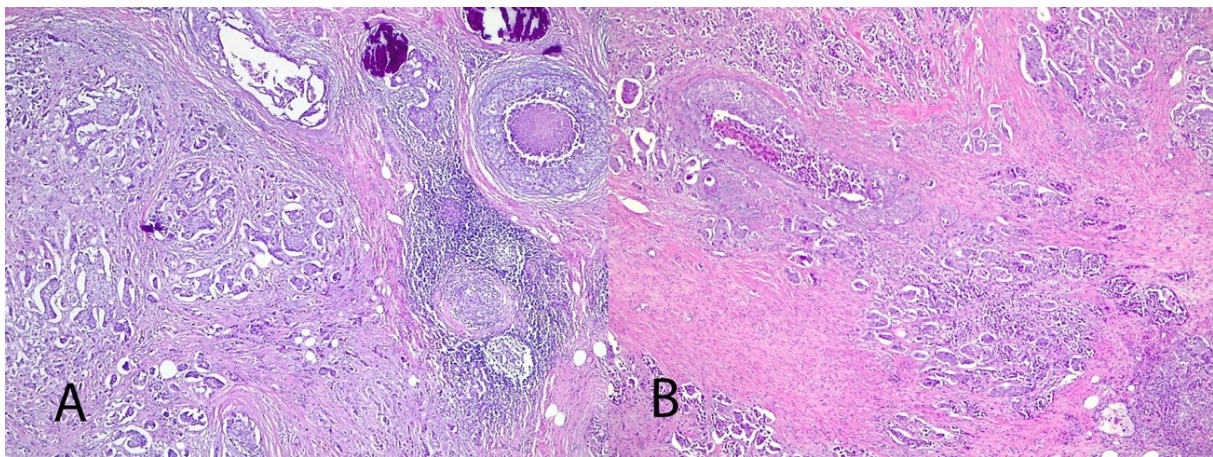


Figura 35. CMI con focos de carcinoma in situ: (A y B) Lesión en la que coexisten áreas de patrón micropapilar infiltrante con áreas de carcinoma in situ de alto grado, con necrosis y calcificación (HE x 40).

La técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) no pudo llevarse a cabo en 89 (51%) casos del grupo CMI de forma más frecuente ($p<0.001$) que en el grupo control en la que no pudo realizarse en 69 (30%) casos. Las contraindicaciones para llevar a cabo dicha técnica fueron: tamaño del tumor superior a 3cm, tumores multifocales, tratamiento con mastectomía y

afectación ganglionar clínica. Cuando se pudo realizar la técnica de BSGC, éste estaba afectado en 35 (41%) casos del grupo CMI y en 34 (21%) del grupo control. La afectación del ganglio centinela fue más frecuente de forma estadísticamente significativa en el grupo de CMI que en el grupo control ($p < 0.05$). También la incidencia de macrometástasis fue más alta en el grupo de CMI que en el grupo control ($p < 0.001$) (Figura 36).

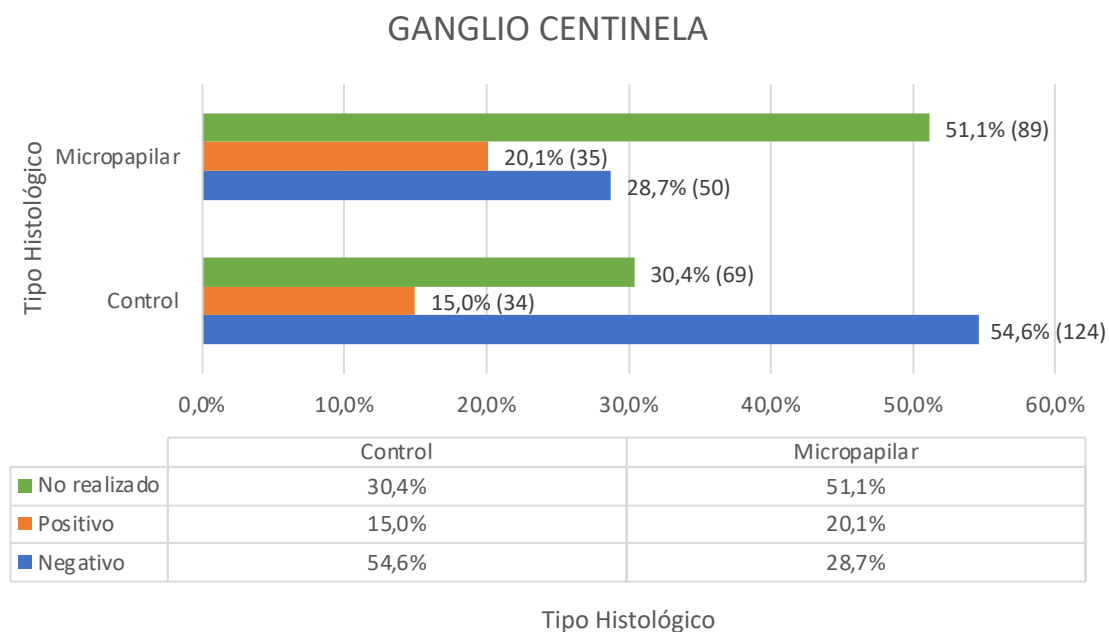


Figura 36. Diagrama de barras de realización de la BSGC por tipo histológico.

La afectación más frecuente del ganglio centinela tanto en el grupo de pacientes con CMI como en el grupo control fue en forma de macrometástasis con 22 (13%) y 21 (9%) casos respectivamente. La incidencia de macrometástasis era más frecuente en el grupo de CMI que en el grupo control ($p < 0.001$) (Figura 37).

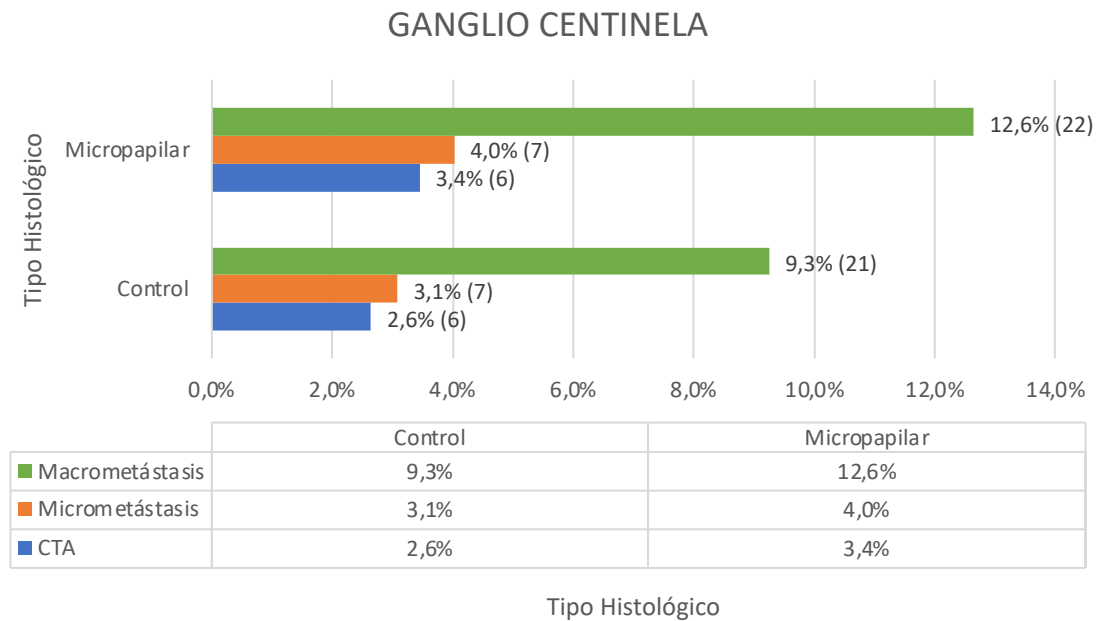


Figura 37. Diagrama de barras de la afectación del ganglio centinela por tipo histológico.

En 275 casos se obtuvieron otros ganglios además del centinela, ya sea por tratarse de casos llevados a cabo en la fase de aprendizaje de la técnica de BSGC en la que se realizaba linfadenectomía axilar independientemente del resultado del ganglio centinela o bien por que éste estaba afectado y se completaba el tratamiento con linfadenectomía axilar. En 76 (58%) de los casos con CMI había mas ganglios afectados además del centinela (2 micrometástasis y 74 macrometástasis), mientras que en el grupo control hubo 47 (33%) casos con más ganglios afectados además del centinela (1 células tumorales aisladas, 6 micrometástasis y 40 macrometástasis) (Figura 38, Figura 39).

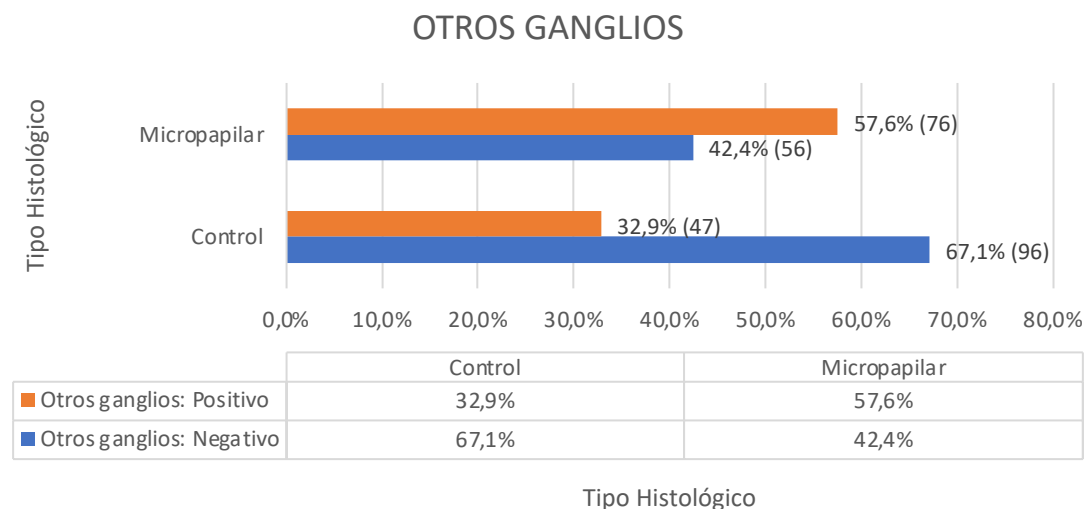


Figura 38. Diagrama de barras de la afectación de otros ganglios diferentes del ganglio centi-

nela por tipo histológico.

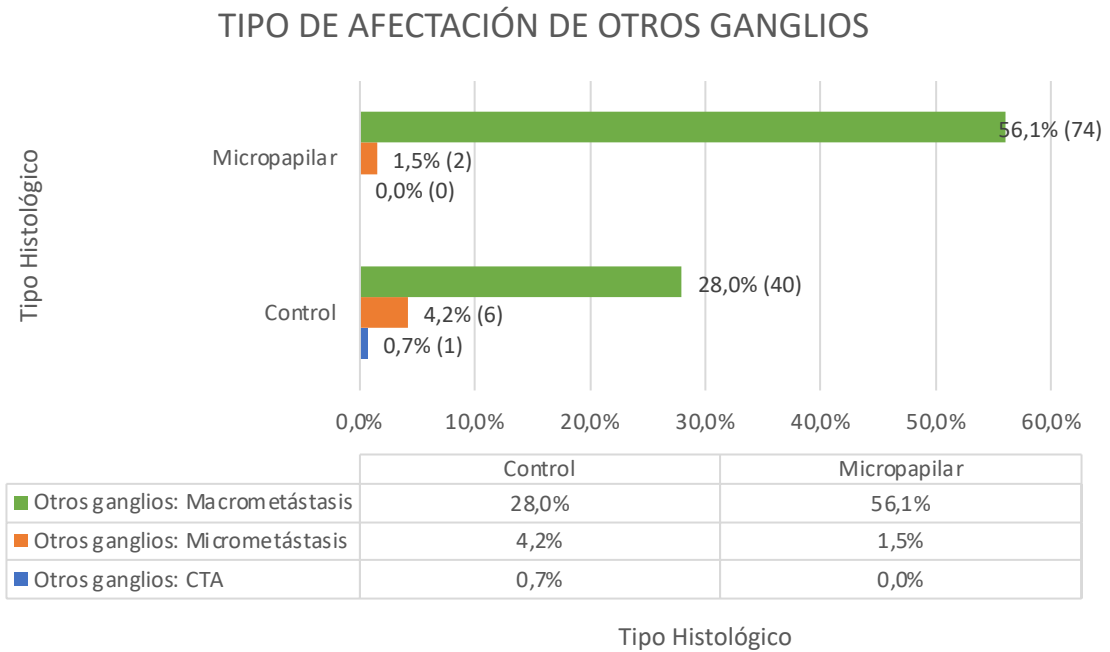


Figura 39. Diagrama de barras del tipo de afectación de los ganglios (macrometástasis, micrometástasis, CTA) por tipo histológico.

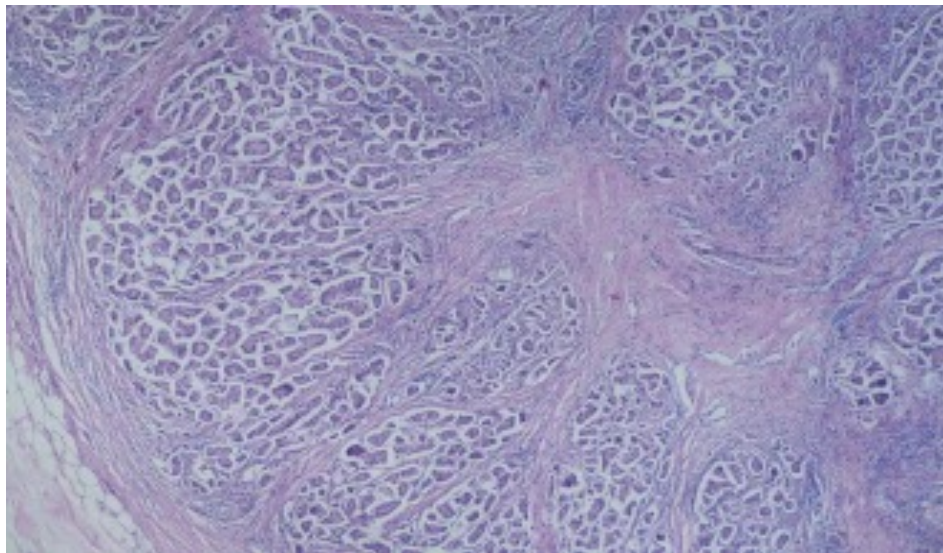


Figura 40. Metástasis ganglionar: infiltración de un ganglio linfático por un tumor de patrón micropapilar.

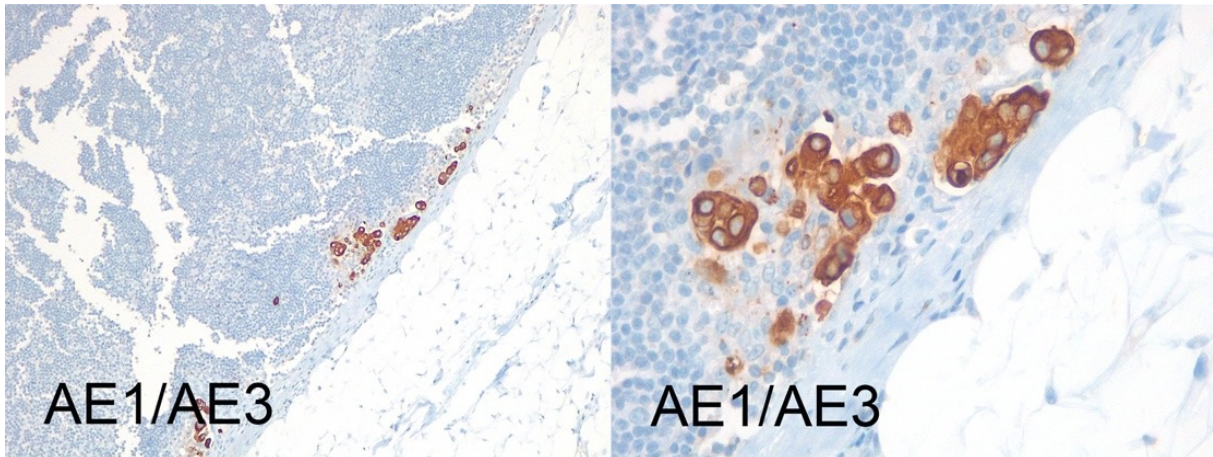


Figura 41. Afectación ganglionar por células tumorales aisladas: presencia de células tumorales que expresan tinción inmunohistoquímica para las citoqueratinas AE1/AE3 en disposición subcapsular en un ganglio centinela.

El número promedio de ganglios afectados además del centinela en el grupo CMI fue de 5.1 ± 5.7 ganglios con un rango de 1 a 26, y en el grupo control fue de 3.7 ± 3.9 ganglios con un rango de 1 a 20. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 42).

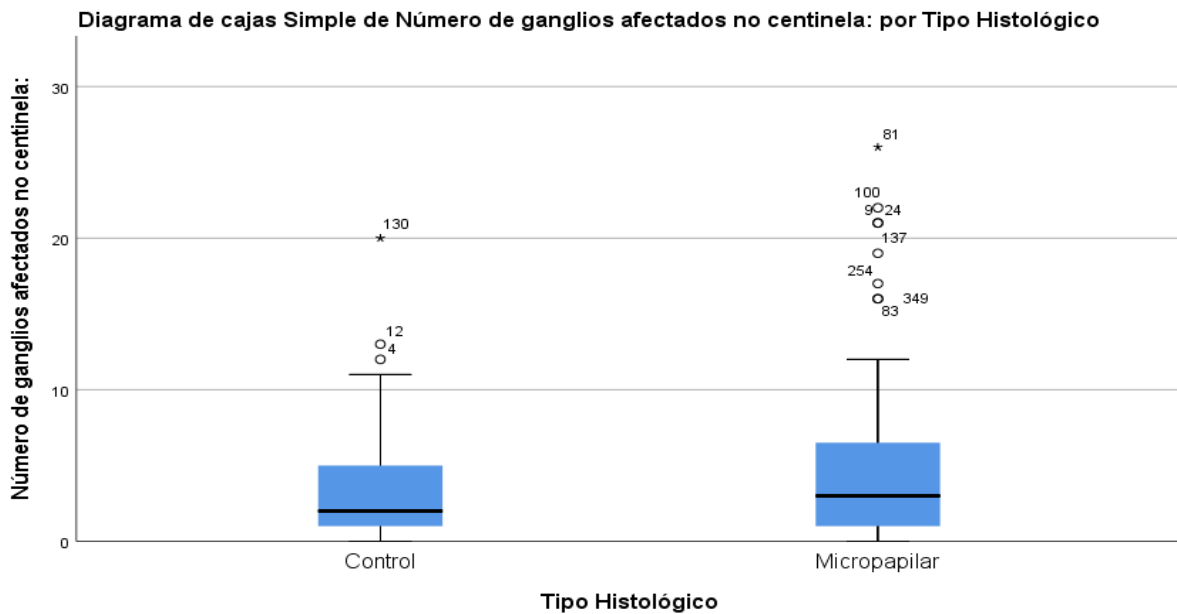


Figura 42. Diagrama de cajas simple de número de ganglios afectados no centinela por tipo histológico.

El tamaño de las metástasis fue de 9.2 ± 8.5 mm con un rango de 0.8 y 29 mm en el grupo con CMI y de 7.7 ± 6.5 mm con un rango de 0.3 y 35 mm en el grupo control. El tamaño promedio de las metástasis era comparable en ambos grupos a pesar de que cuando se estratificaba la

afectación ganglionar según la clasificación TNM la afectación por macrometástasis era más frecuente en el grupo de CMI (Figura 43).

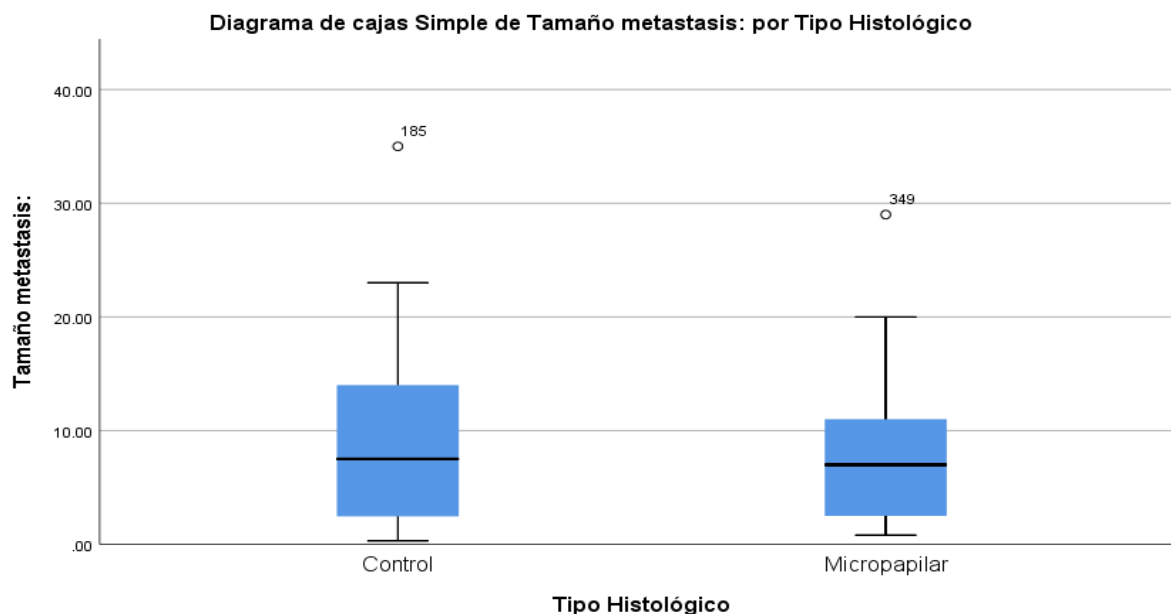


Figura 43. Diagrama de cajas simple de tamaño de metástasis por tipo histológico.

En lo que se refiere a factores pronósticos o predictivos las determinaciones realizadas fueron: receptor estrogénico, receptor de progesterona, HER2, p53 y Ki67.

El receptor de estrógenos fue positivo en 150 (87%) casos de CMI y en 188 (84%) del grupo control. Esta diferencia no era estadísticamente significativa ($p=0.38$) (Figura 44).

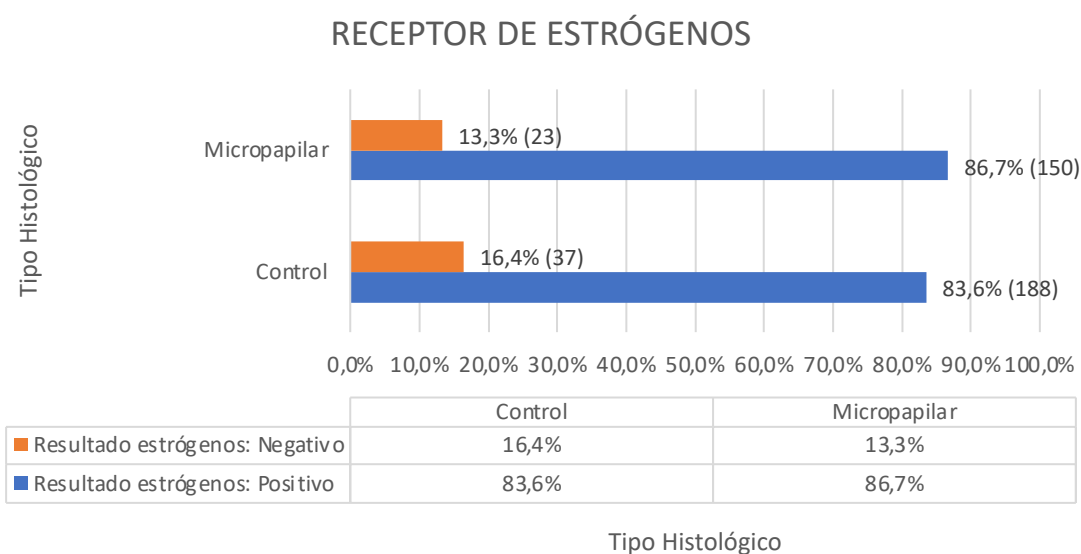


Figura 44. Diagrama de barras de expresión de receptor de estrógenos por tipo histológico.

RESULTADOS

El receptor de progesterona fue positivo en 123 (71%) casos de CMI y en 165 (73%) casos del grupo control. Esta diferencia no era estadísticamente significativa ($p=0.69$) (Figura 45).

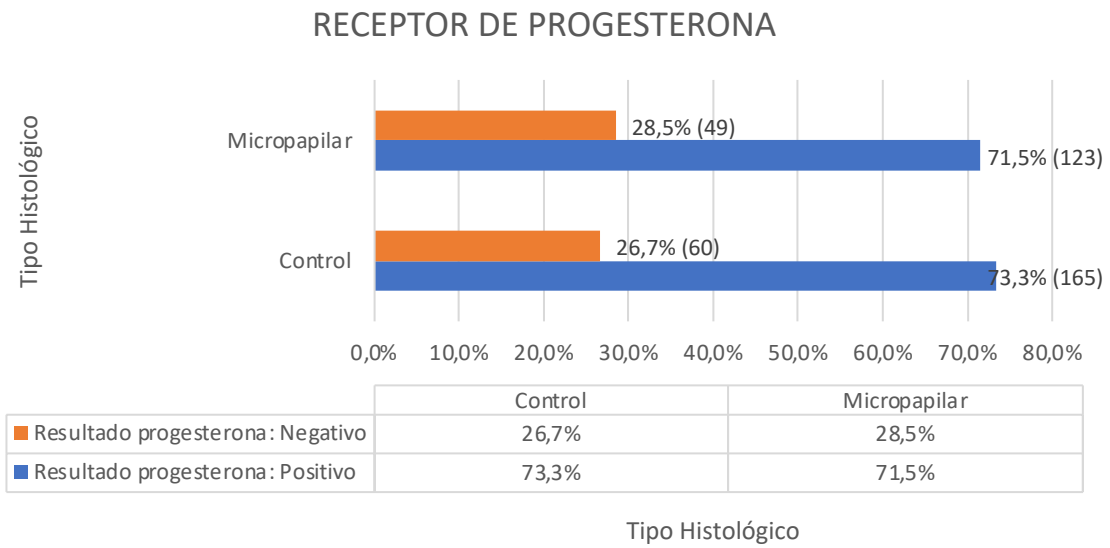


Figura 45. Diagrama de barras de expresión de receptor de progesterona por tipo histológico.

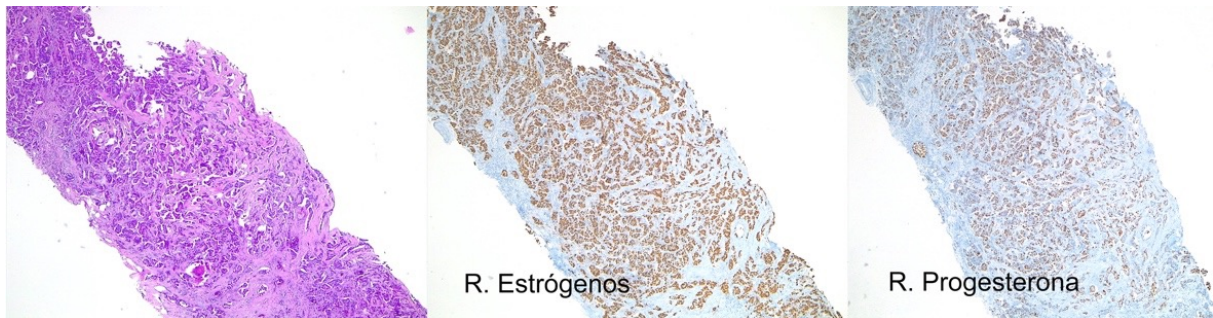


Figura 46. Expresión de receptores hormonales: Carcinoma Micropapilar Infiltrante con expresión nuclear intensa y difusa de receptores de estrógenos y progesterona.

La expresión de p53 fue positiva con una expresión nuclear difusa de aproximadamente la totalidad de las células tumorales en 48 (45%) de los casos con CMI y en 45 (33%) de los casos del grupo control. Esta diferencia no era estadísticamente significativa ($p=0.06$) (Figura 47).

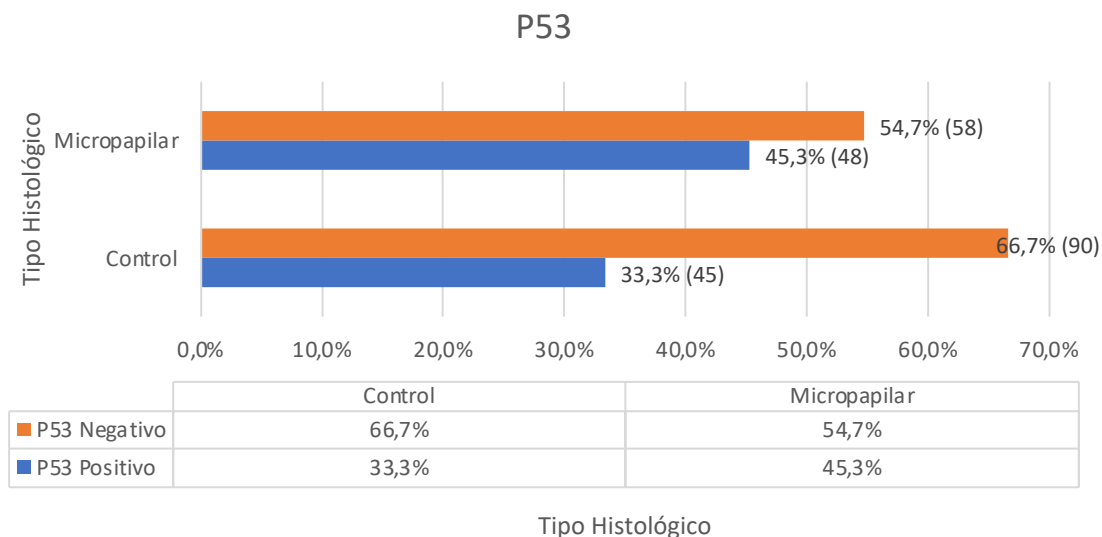


Figura 47. Diagrama de barras de expresión de p53 por tipo histológico.

La determinación de la proteína HER2 fue positiva con una intensidad de 3+ mediante inmunohistoquímica en 41 (26%) casos con CMI y en 35 (17%) casos del grupo control. Si el resultado se estratificaba en HER2 positivo (3+) o negativo (0+ y 1+), los tumores del grupo con CMI eran más frecuentemente HER2 positivos ($p < 0.05$) (Figura 48).

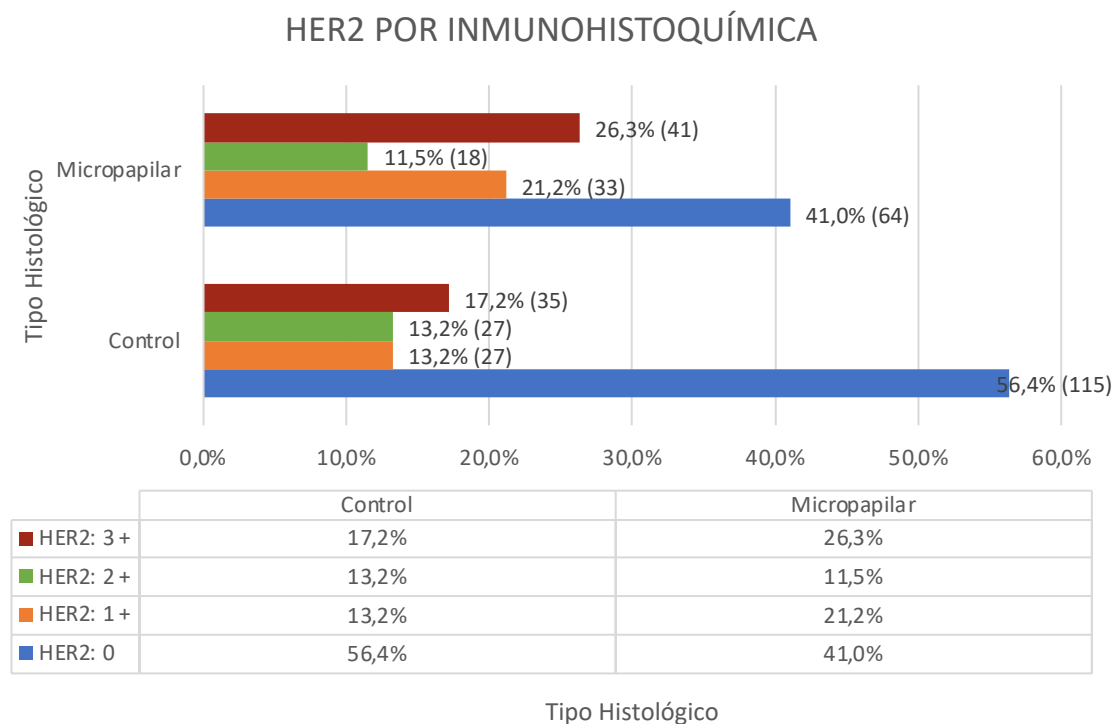


Figura 48. Diagrama de barras de expresión de HER2 por inmunohistoquímica por tipo histológico.

RESULTADOS

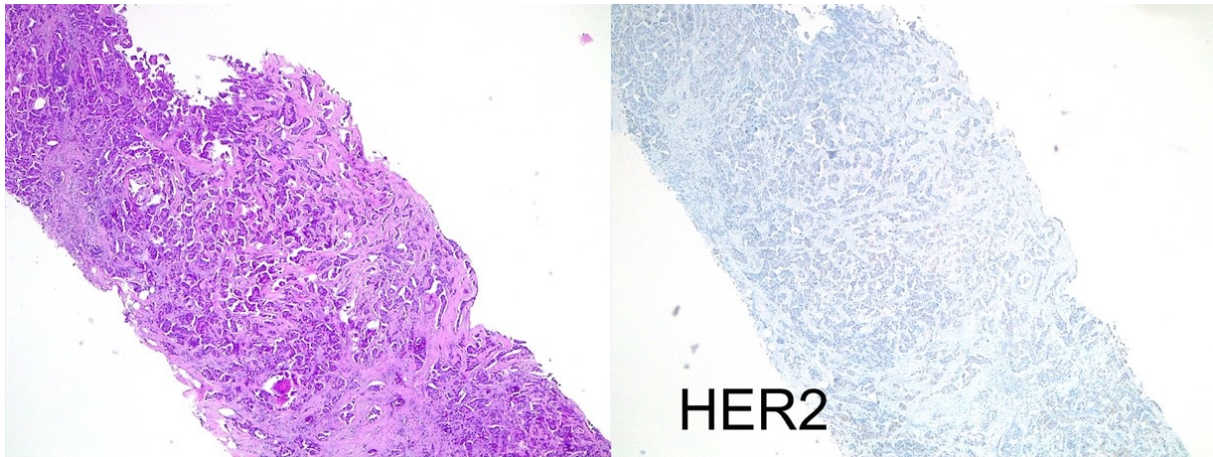


Figura 49. Negatividad HER2: Carcinoma Micropapilar Infiltrante sin sobre expresión de HER2.

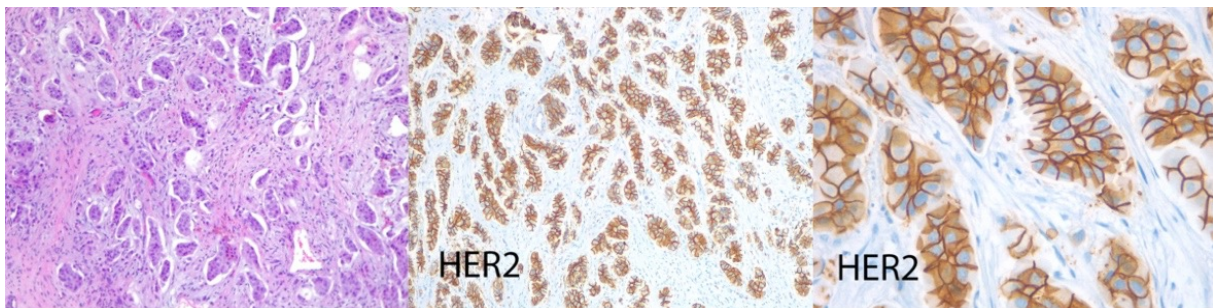


Figura 50. Sobre expresión de HER2: Carcinoma Micropapilar Infiltrante con sobre expresión de HER2 mediante inmunohistoquímica.

El porcentaje promedio de núcleos teñidos con Ki67 en el grupo de tumores CMI fue de 16.7 ± 15.1 % con un rango entre 2 y 70% y en el grupo control de 20.9 ± 17.1 con un rango entre 1 y 90%. Estos porcentajes fueron estadísticamente comparables ($p=0.09$) (Figura 51).

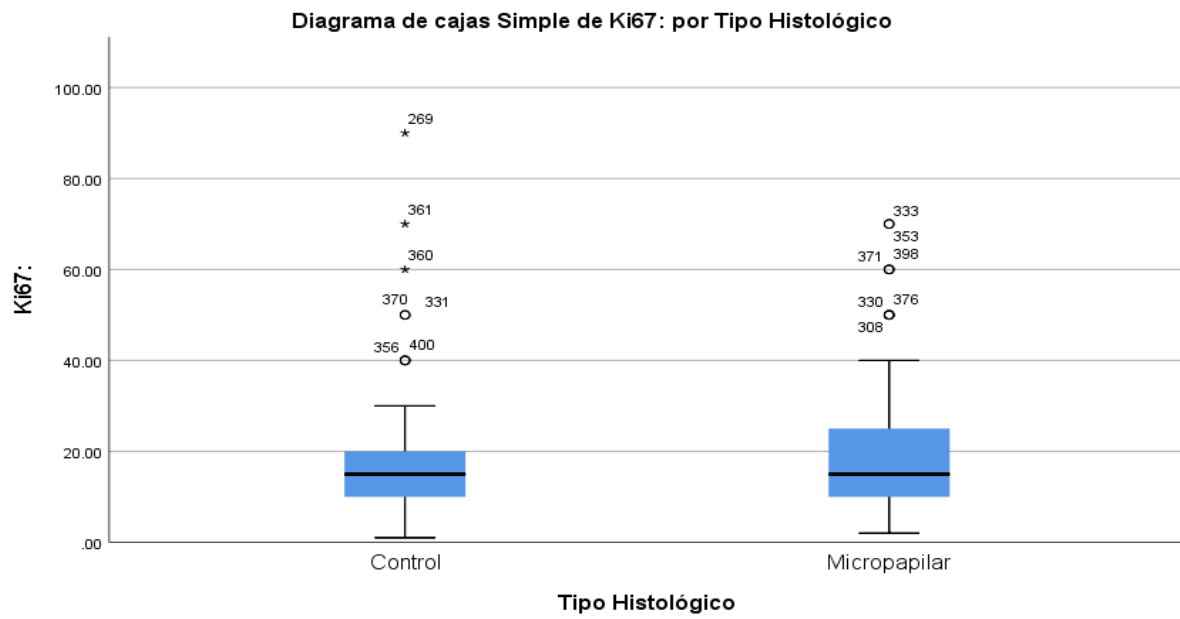


Figura 51. Diagrama de cajas simple de actividad proliferativa por tipo histológico.

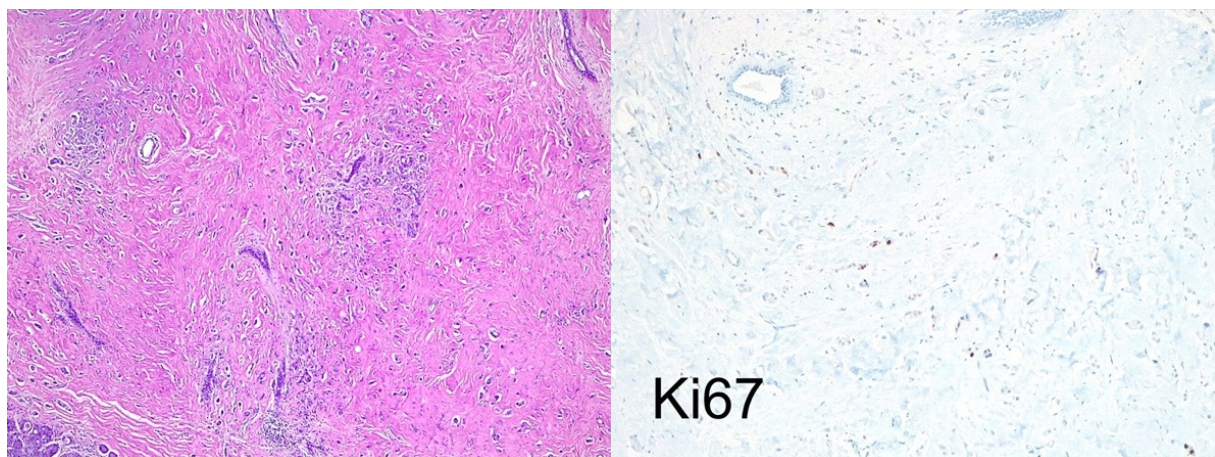


Figura 52. Expresión de Ki67: Carcinoma Micropapilar Infiltrante con una expresión muy baja de Ki 67 de aproximadamente un 5% de células.

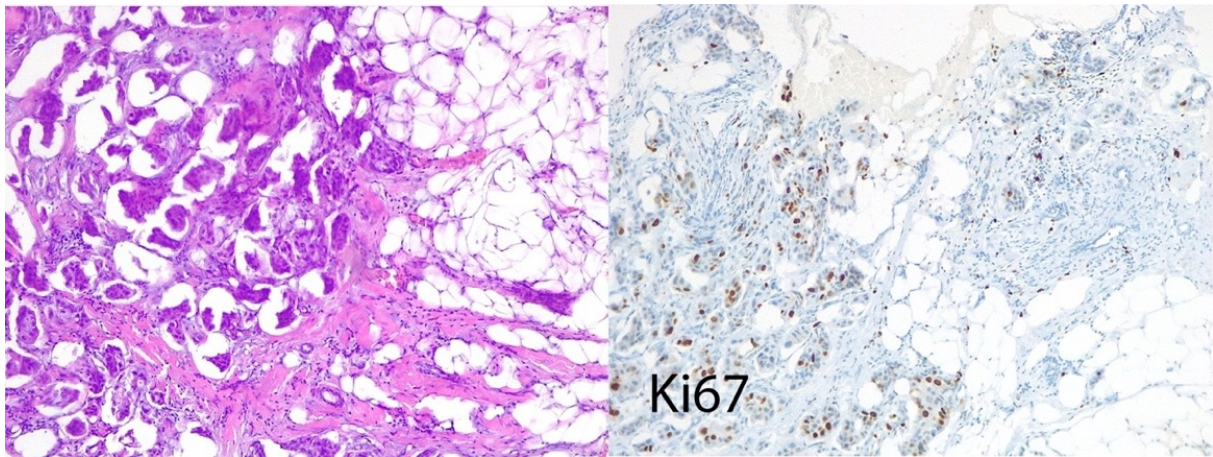


Figura 53. Expresión de Ki67: Carcinoma Micropapilar Infiltrante con una expresión baja de Ki 67 de aproximadamente un 15% de células.

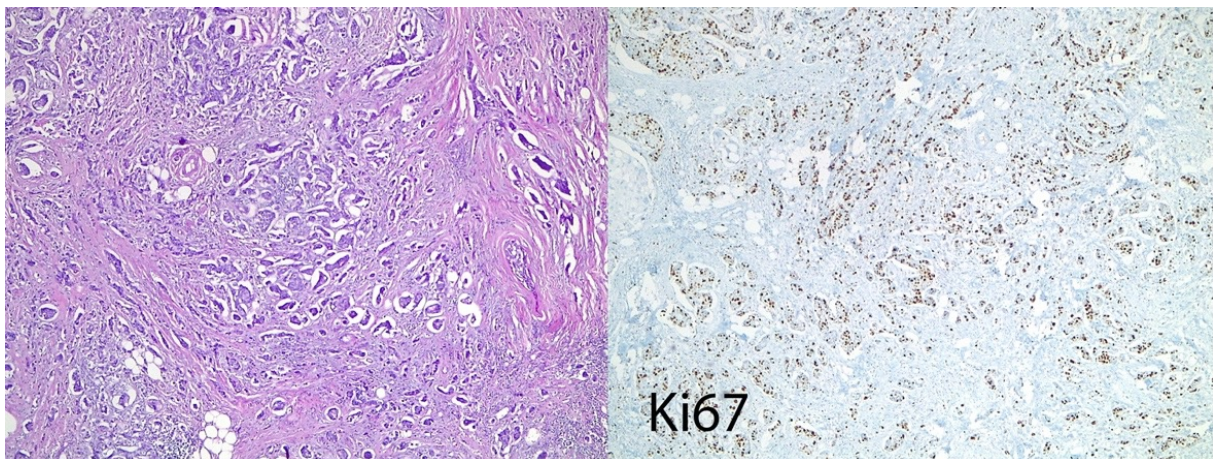


Figura 54. Expresión de Ki67: Carcinoma Micropapilar Infiltrante con una expresión moderada de Ki 67 de aproximadamente un 40% de células.

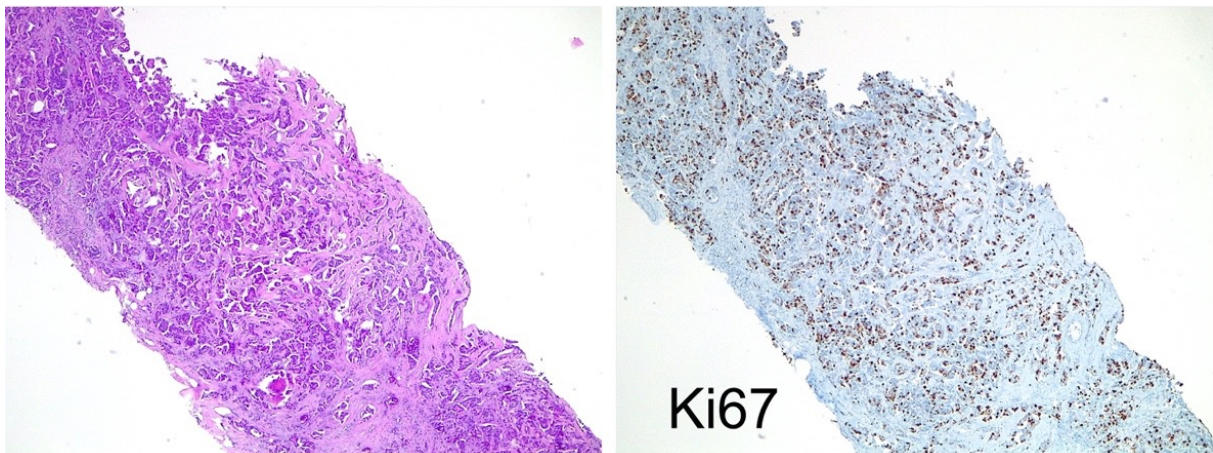


Figura 55. Expresión de Ki67: Carcinoma Micropapilar Infiltrante con una expresión alta de Ki 67 de más de un 60% de células.

Sólo en 123 casos de toda la serie se tuvieron datos suficientes para establecer el perfil molecular subrogado de las lesiones. En ambos grupos el tipo luminal A fue el más frecuente, con 28 (54.9%) de casos en el grupo CMI y 42 (58.3%) casos en el grupo control. Los tumores del grupo CMI fueron con más frecuencia HER2 positivos, 10 (19.6%) casos respecto a 8 (11.1%) casos del grupo control. Los tumores del grupo control fueron más frecuentemente triples negativos (13, 18.1%) respecto al grupo de lesiones de CMI (6, 11.8%) (Figura 56).

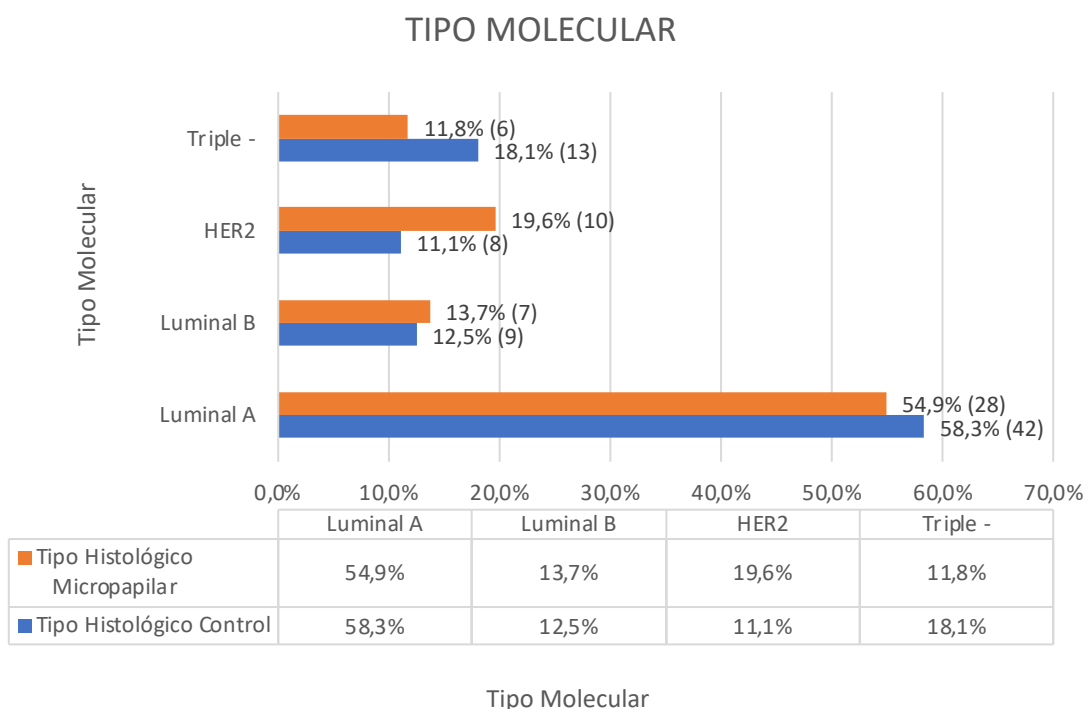


Figura 56. Diagrama de barras del perfil molecular subrogado por tipo histológico.

Atendiendo al tratamiento que recibieron las pacientes, 35 (20%) pacientes del grupo CMI recibieron quimioterapia primaria y 21 (9%) en el grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 57).

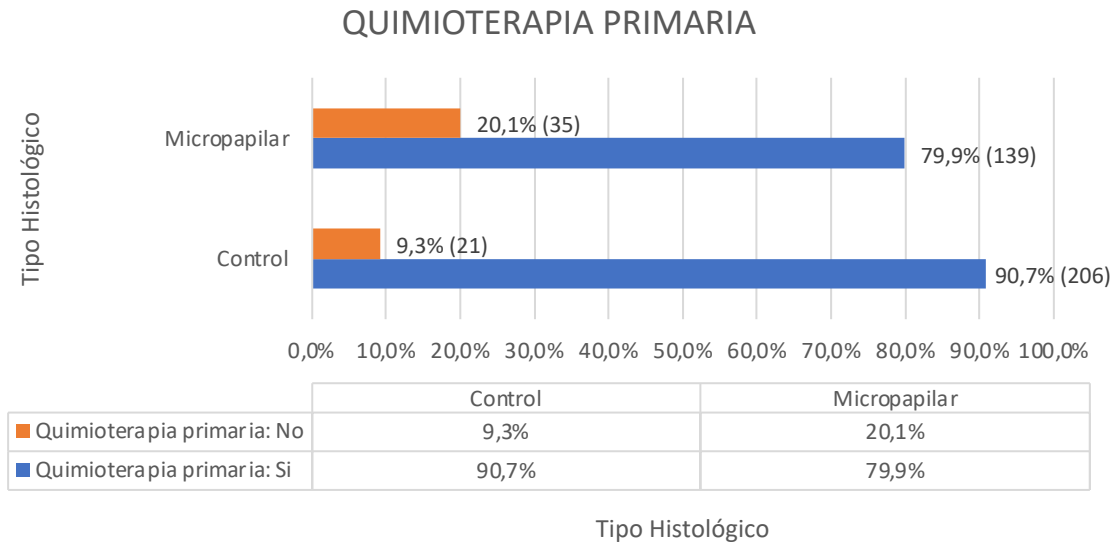


Figura 57. Diagrama de barras del perfil molecular subrogado por tipo histológico.

La mastectomía fue la opción de tratamiento en 75 (43%) mujeres con CMI y en 73 (32%) mujeres del grupo control. La mayor incidencia de mastectomía en el grupo de CMI es estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 58).

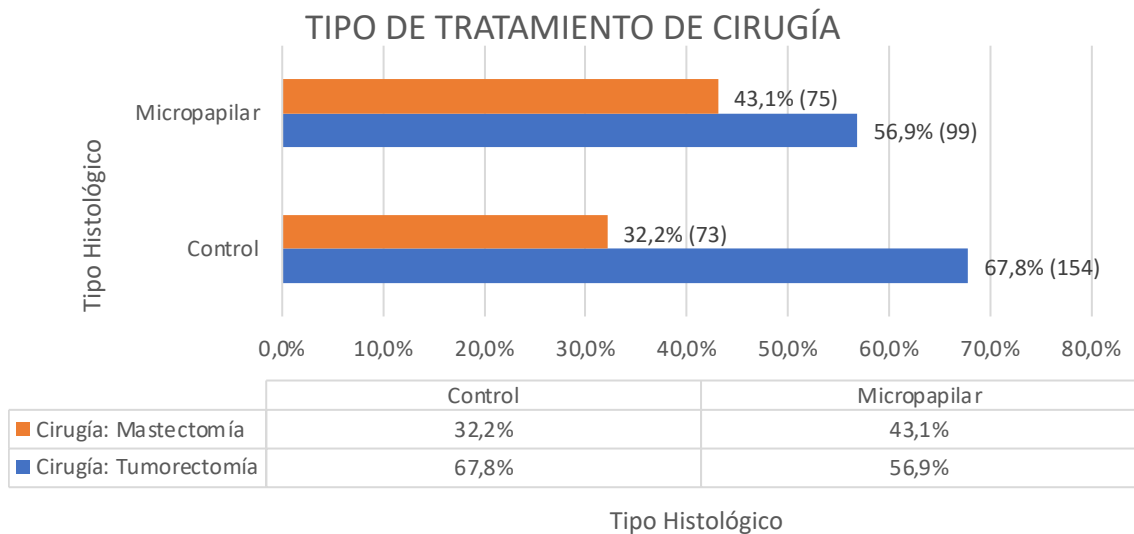


Figura 58. Diagrama de barras del tipo de cirugía por tipo histológico.

Como tratamiento adyuvante se aplicó quimioterapia a 119 (68%) de las mujeres con CMI y en 130 (57%) de las mujeres del grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 59).

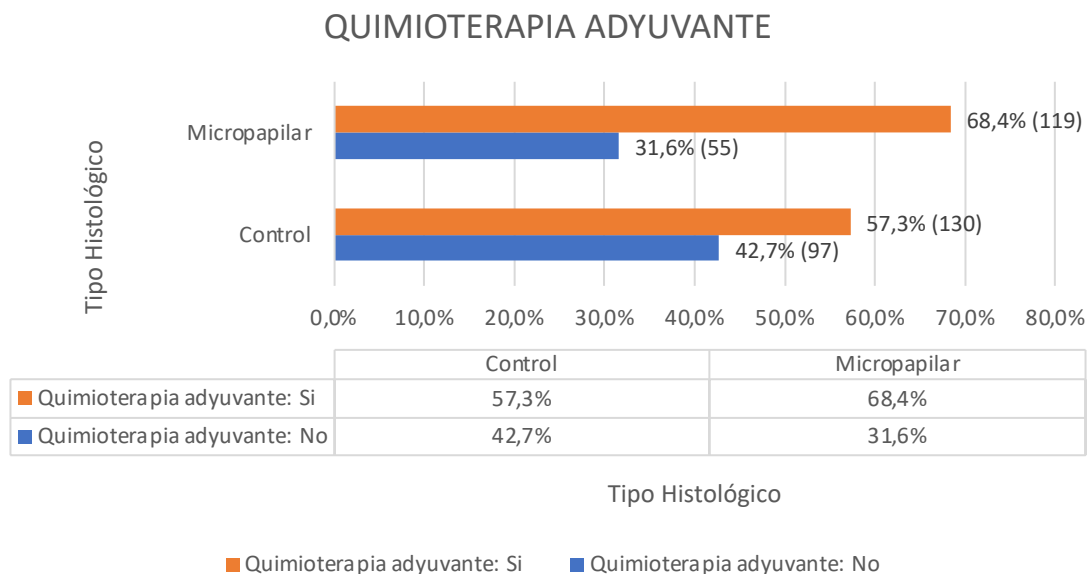


Figura 59. Diagrama de barras del tratamiento con quimioterapia adyuvante por tipo histológico.

Se aplicó radioterapia en 132 (76%) pacientes con CMI y en 171 (75%) pacientes del grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.80$) (Figura 60).

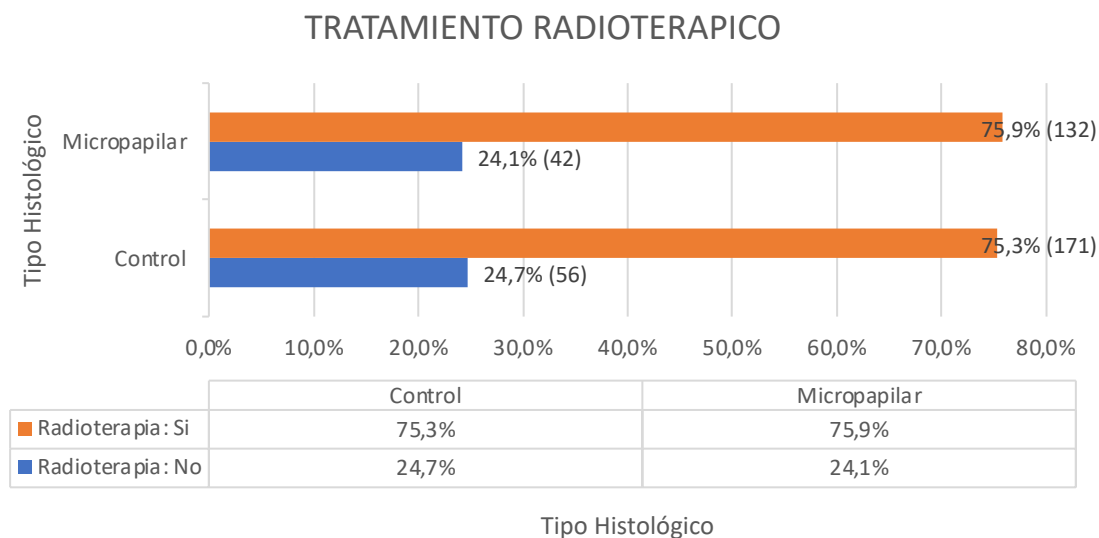


Figura 60. Diagrama de barras del tratamiento radioterápico por tipo histológico.

La hormonoterapia en pacientes con receptores hormonales positivos se aplicó en 143 (82%) casos con CMI y en 186 (82%) casos del grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.94$) (Figura 61).

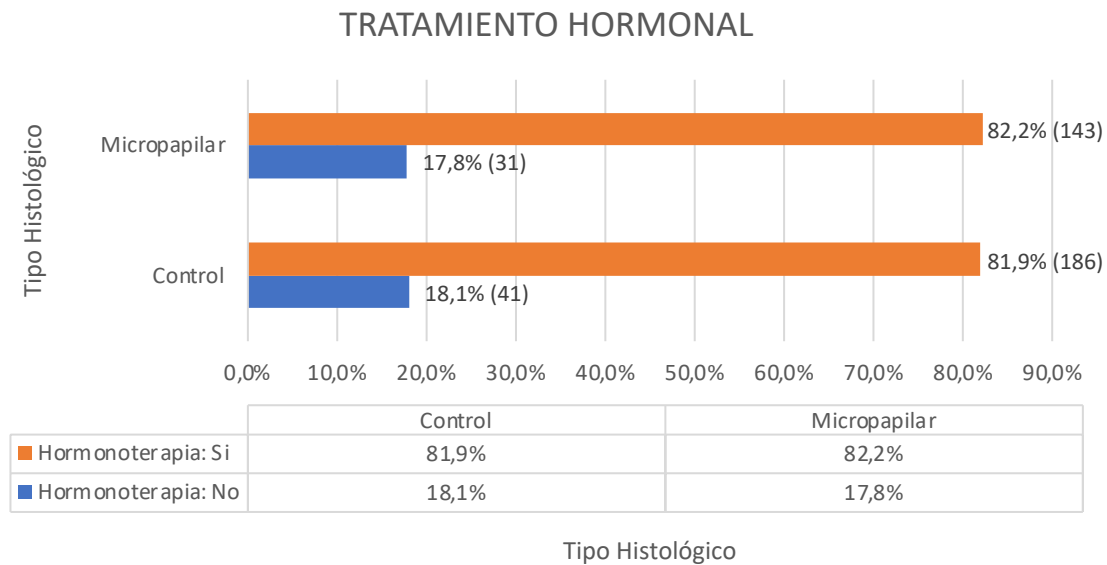


Figura 61. Diagrama de barras del tratamiento hormonoterápico por tipo histológico.

Las recidivas locoregionales observadas fueron similares en ambos grupos ($p=0.77$), 22 (13%) casos del grupo CMI y 31 (14%) casos del grupo control (Figura 62).

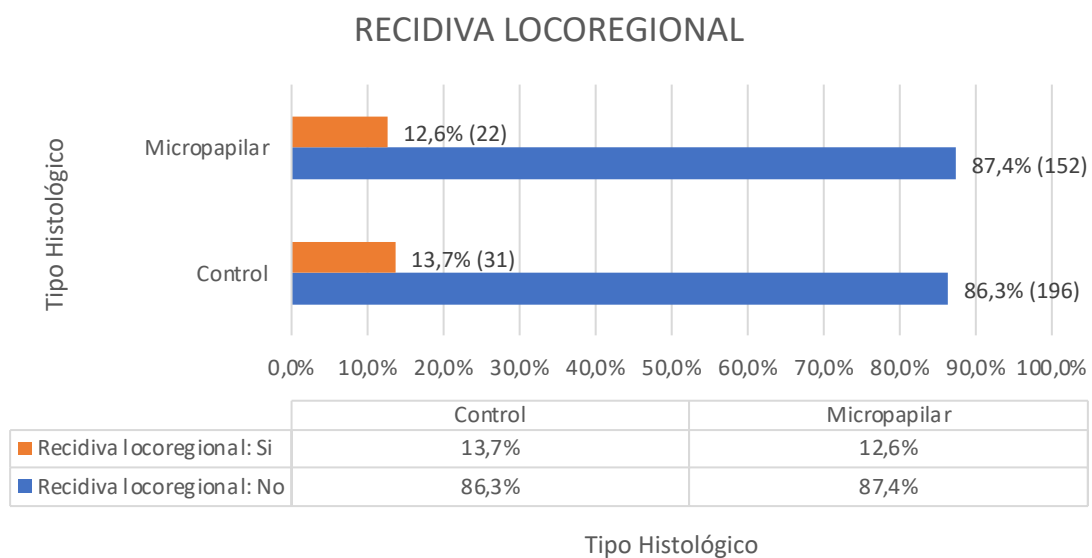


Figura 62. Diagrama de barras de la recidiva locoregional por tipo histológico.

Las metástasis a distancia fueron más frecuentes en el grupo CMI ($p<0.05$) siendo diagnosticadas en 27 (15%) pacientes del grupo CMI y en 18 (8%) pacientes del grupo control (Figura 63).

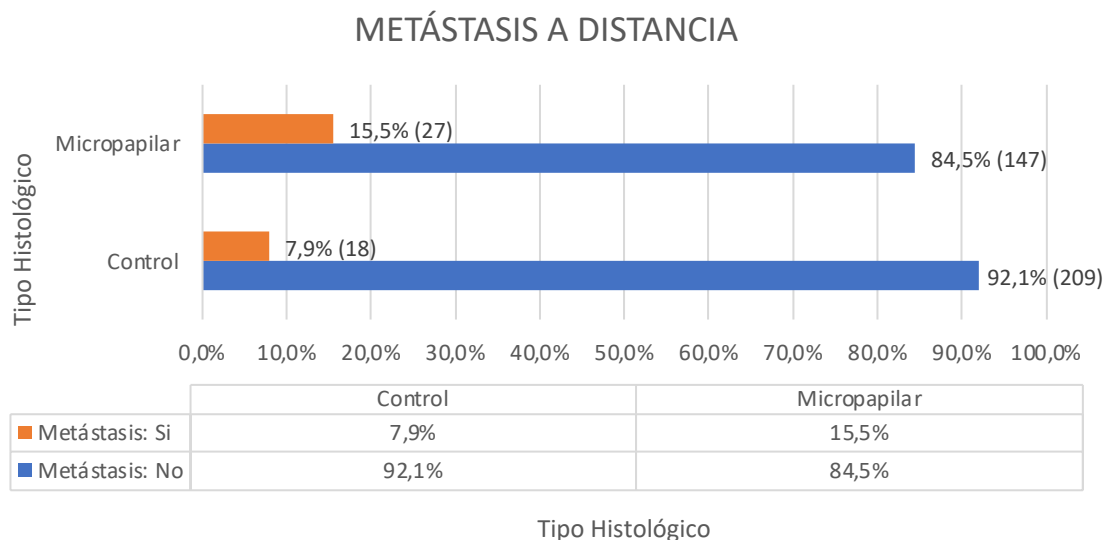


Figura 63. Diagrama de barras de la afectación metastásica a distancia por tipo histológico.

El número de *exitus* fue similar en ambos grupos ($p=0.24$), 26 (15%) mujeres del grupo CMI y 25 (11%) mujeres del grupo control (Figura 64).

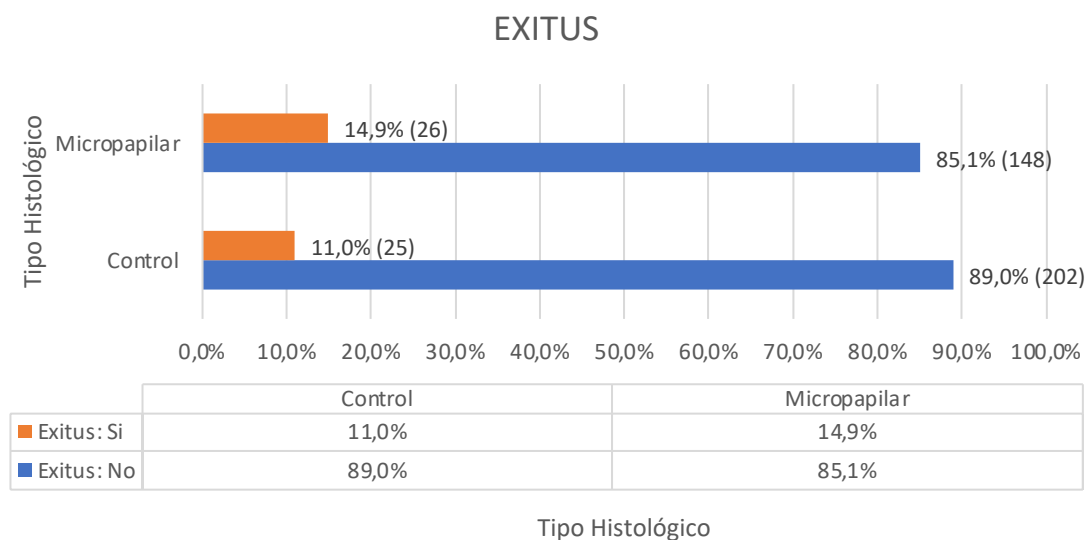


Figura 64. Diagrama de barras del número de pacientes *exitus* por tipo histológico.

RESULTADOS

La tabla 2 muestra un resumen de las variables expuestas anteriormente.

Variable	N	Categoría	Micropapilar (n=174)		Control (n=227)		P
Edad	401		52.6 ± 12.4		53.1 ± 12.7		0,91
IMC	303		24.4 ± 3.5		25.2 ± 4.7		0,06
Paridad	401		137	79%	182	80%	0,7
Edad primer embarazo	272		26.9 ± 4.9		27.6 ± 5.1		0,48
Edad menarquia	385		12.6 ± 1.5		12.5 ± 1.3		0,08
Menopausia	401		93	53%	121	53%	0,97
Edad menopausia	194		49.1 ± 5.5		49.6 ± 4.2		<0.05
Antecedentes familiares	401		7	4%	40	18%	<0.001
Anticoncepción oral/THS	260		55	54%	55	35%	<0.001
Lateralidad	401	Derecha	79	45%	121	53%	<0.05
		Izquierda	95	55%	100	44%	
		Bilateral	0	0%	6	3%	
Multifocalidad	401		38	22%	58	26%	0,38
Ecografía	219	Masa	59	79%	111	77%	0,96
		Distorsión	11	15%	23	16%	
		Negativa	5	6%	10	7%	
Ecogeneicidad	65	Hipoecoica	25	96%	34	87%	0,7
		Hiperecoica	0	0%	1	3%	
		Anecoica	0	0%	1	3%	
		Isoecoica	0	0%	1	3%	
		Compleja	1	4%	2	4%	
Tamaño ecográfico	296		20.0 ± 11.9		18.5 ± 12.2		0,87
Mamografía	229	Masa con microcalcificaciones	13	12%	10	8%	0,23
		Masa	36	34%	53	43%	
		Microcalcificaciones	34	32%	28	23%	
		Asimetría	9	8%	7	6%	
		Negativa	15	14%	24	20%	
Tamaño mamográfico	176		23.4 ± 13.9		20.9 ± 13.1		0,05
Citología	313	Negativa	11	7%	36	22%	<0.001
		Positiva	136	92%	130	78%	
Tamaño tumoral	401		19.3 ± 10.4		17.4 ± 12.9		0,32
Grado histológico	401	I	66	38%	117	51%	p<0.05
		II	86	49%	86	38%	
		III	22	13%	24	11%	
Carcinoma in situ	401	No	62	36%	93	41%	0,28
		Si	100	57%	113	50%	
		Extenso	12	7%	21	9%	

Ganglio centinela	401	Negativo	50	29%	124	55%	p<0.001
		CTA	6	3%	6	3%	
		Micrometástasis	7	4%	7	3%	
		Macrometástasis	22	13%	21	9%	
		No realizado (*)	89	51%	69	30%	
Otros ganglios no centinela	275	Negativos	56	42%	96	67%	p<0.001
		CTA	0	0%	1	1%	
		Micrometástasis	2	2%	6	4%	
		Macrometástasis	74	56%	40	28%	
Numero de otros ganglios no centinela afectados	96		5.1 ± 5.7		3.7 ± 3.9		p<0.05
Tamaño metástasis ganglionar	57		9.2 ± 8.5		7.7 ± 6.5		0,17
Receptos de estrógenos	398	Positivo	150	87%	188	84%	0,38
		Negativo	23	13%	37	16%	
Receptor de progesterona	397	Positivo	123	72%	165	73%	0,69
		Negativo	49	28%	60	27%	
P53	241	Positivo	48	45%	45	33%	0,06
		Negativo	58	55%	90	67%	
HER2	360	0	64	41%	115	56%	p<0.05
		1+	33	21%	27	13%	
		2+	18	12%	27	13%	
		3+	41	26%	35	18%	
Ki67	157		16.7 ± 15.1		20.9 ± 17.1		0,09
Quimioterapia neoadyuvante	401	No	139	80%	206	91%	p<0.05
		Si	35	20%	21	9%	
Tratamiento quirúrgico	401	Tumorectomía	99	57%	154	68%	p<0.05
		Mastectomía	75	43%	73	32%	
Hormonoterapia	401	No	31	18%	41	18%	0,94
		Si	143	82%	186	82%	
Radioterapia	401	No	42	24%	56	25%	0,8
		Si	132	76%	171	75%	
Quimioterapia adyuvante	401	No	56	32%	97	43%	p<0.05
		Si	119	68%	130	57%	
Recidiva locoregional	401	No	152	87%	196	86%	0,77
		Si	22	13%	31	14%	
Metástasis	401	No	147	84%	209	92%	p<0.05
		Si	27	16%	18	8%	
Exitus	401	No	148	85%	202	89%	0,24
		Si	26	15%	25	11%	

RESULTADOS

(*) al comparar ganglio centinela realizado o no realizado entre ambos grupos, la significación estadística es < 0.001 .

Tabla 2. Variables consideradas en nuestra serie comparando CMI y grupo control con su correspondiente significación estadística.

Al comparar las variables estudiadas entre los CMI puros (CMPP) (92, 53%) con los CMI mixtos (CMIM) (82, 47%), se observó que ambos grupos eran similares estadísticamente. Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables:

- Paridad.
- Carcinoma in situ.
- Tamaño de las metástasis ganglionares.
- Expresión de Ki67.

El porcentaje de mujeres parás era superior ($p < 0.05$) en el grupo de CMIM (73, 89%) que en el grupo de CMIP (64, 70%), (Figura 65).

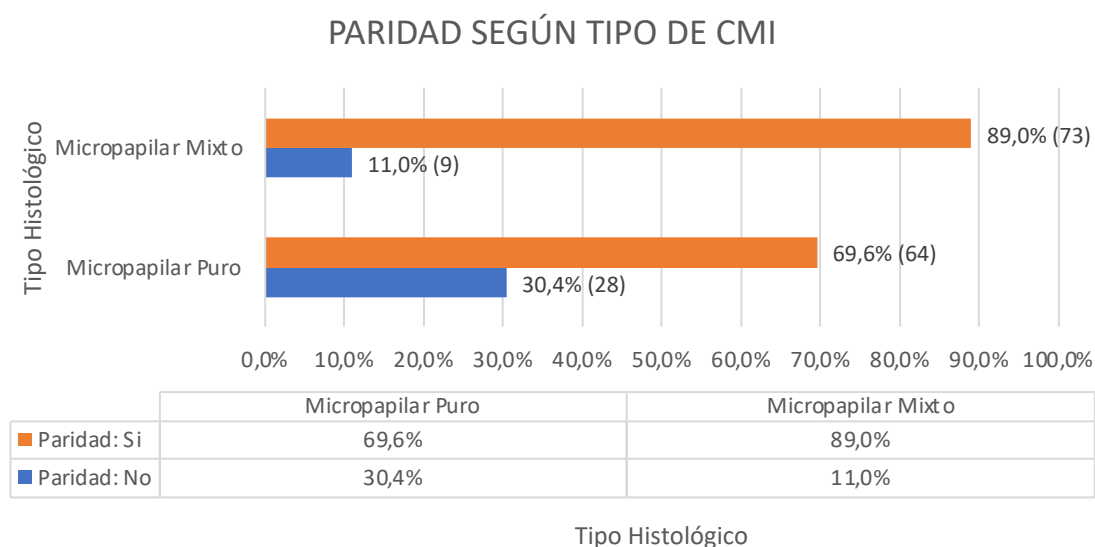


Figura 65. Diagrama de barras de la paridad según el tipo histológico comparando CMI puro y CMI mixto.

El grupo de tumores CMIM mostró con más frecuencia ($p < 0.05$) focos de carcinoma intraductal (55, 67%) que el de los tumores CMIP (45, 49%). Sin embargo, cuando los tumores CMIP mostraban componente intraductal, éste era con más frecuencia extenso (10, 11%), en comparación con los tumores CMIM (2, 2%) (Figura 66).

COMPONENTE IN SITU SEGÚN TIPO DE CMI

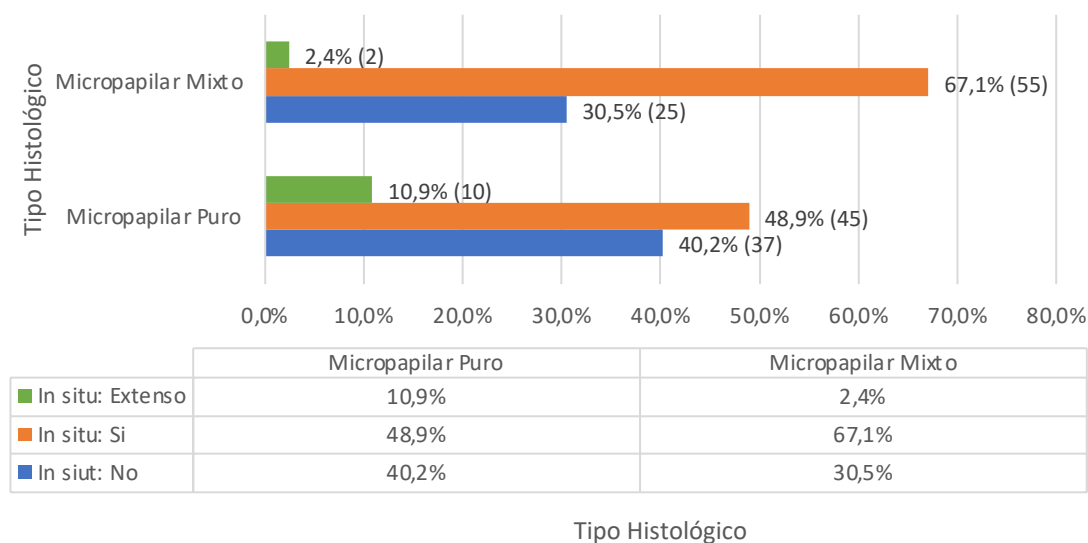


Figura 66. Diagrama de barras del componente in situ según el tipo histológico comparando CMIP y CMIM.

El tamaño de las metástasis ganglionares fue superior ($p < 0.05$) en las mujeres con CMIM (9.7 ± 7.7 mm) que en las mujeres con CMIP (5.4 ± 3.3 mm) (Figura 67).

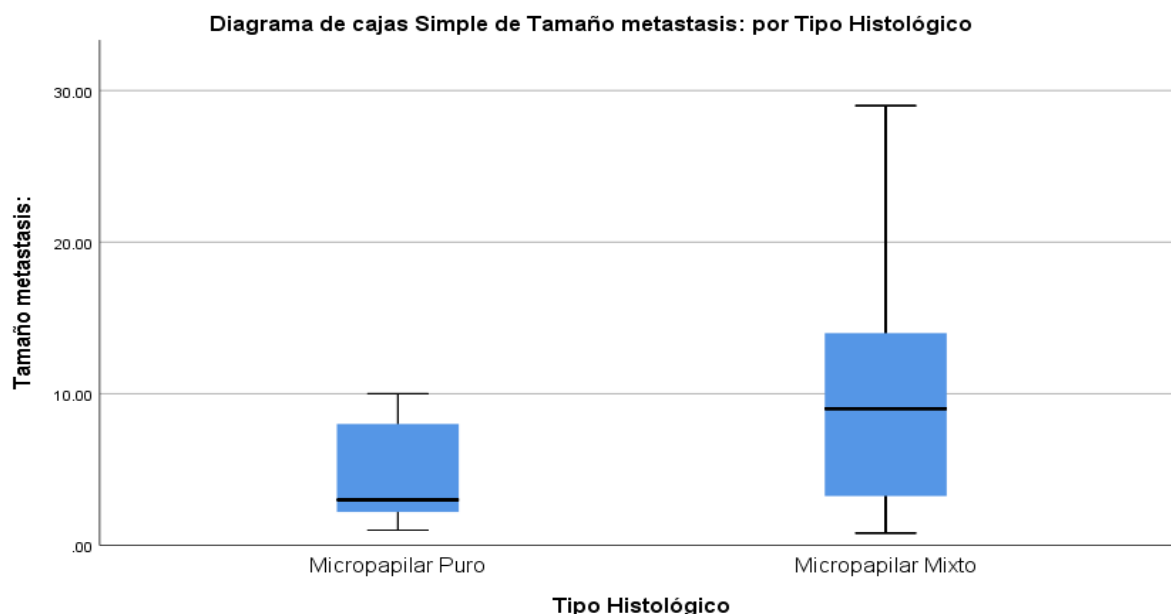


Figura 67. Diagrama de cajas simple de tamaño de las metástasis según el tipo histológico comparando CMIP y CMIM.

La expresión de Ki67 era significativamente ($p < 0.05$) más elevada en los tumores CMIP ($23.6 \pm 18.5\%$) que en los tumores CMIM ($16.7 \pm 13.9\%$) (Figura 68).

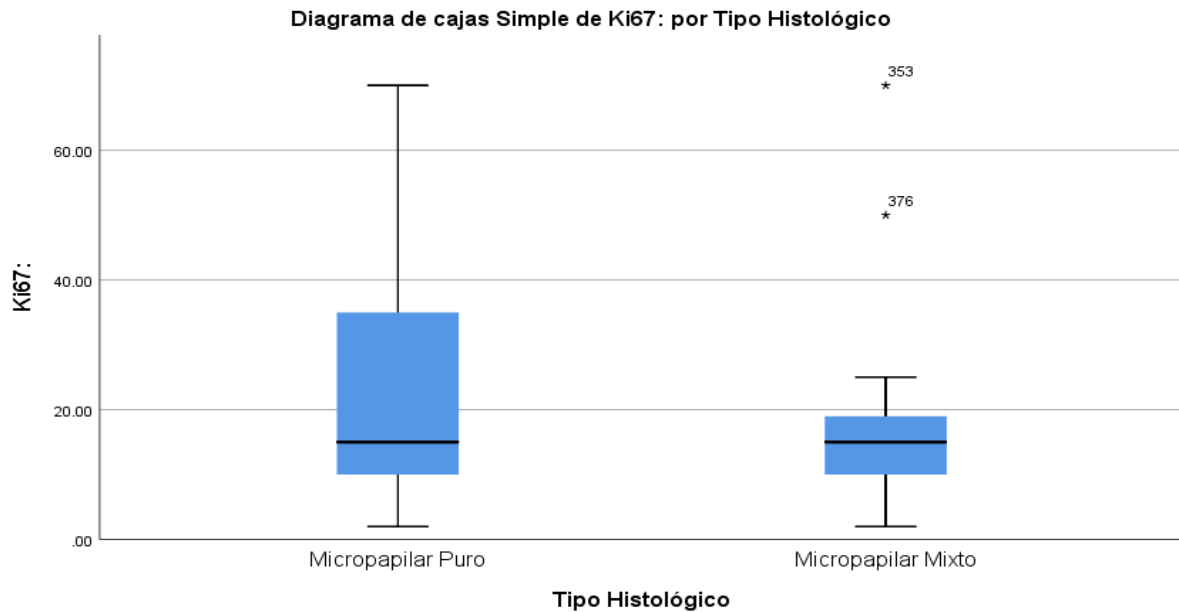


Figura 68. Diagrama de cajas simple de expresión de Ki67 por el tipo histológico comparando CMIP y CMIM.

El grupo de pacientes con tumores CMIP y CMIM eran similares a excepción de que los CMIP se observaron en mujeres no paras, con menor incidencia de carcinoma intraductal pero que cuando este se encontraba era con mayor frecuencia extenso, con un número similar de afectación metastásica en el ganglio centinela y en otros ganglios además del no centinela pero las metástasis eran de menor tamaño y finalmente con una expresión de Ki67 en los núcleos de células tumorales mayor.

Al comparar las variables estudiadas entre los CMIP y el grupo control, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables:

- Paridad
- Edad de la menarquia.
- Edad de la menopausia.
- Antecedentes familiares de neoplasia de mama.
- Toma de anticonceptivos orales o THS.
- Afectación del ganglio centinela
- Tamaño de las metástasis ganglionares.
- Expresión de ki67.
- Indicación de quimioterapia neoadyuvante.

En el grupo de CMIP había menos mujeres paras (64, 70%) que en el grupo control (182, 80%), $p < 0.05$ (Figura 69).

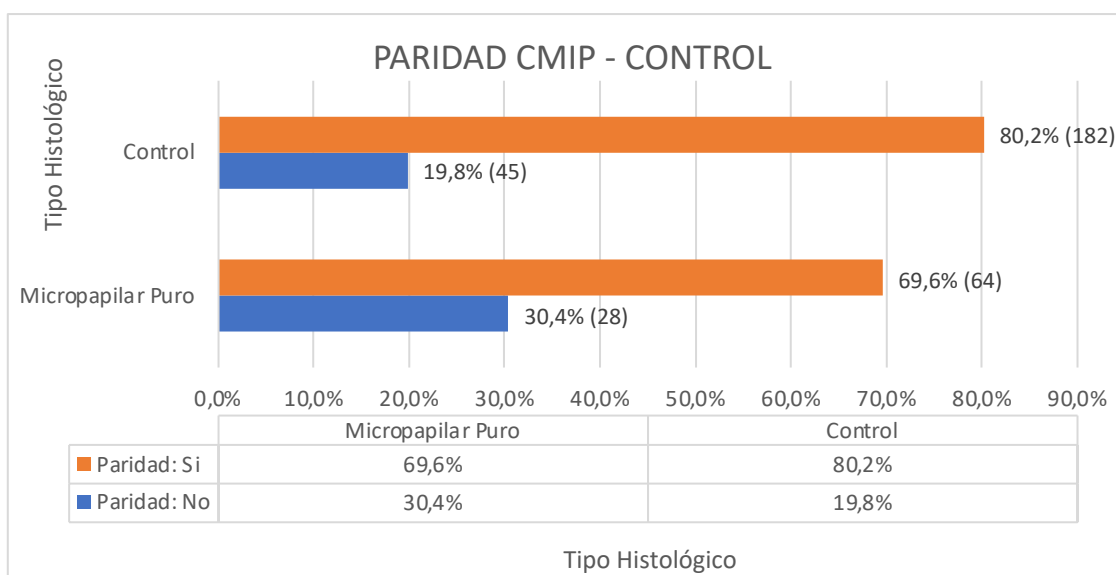


Figura 69. Diagrama de barras de la paridad según el tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

Las mujeres del grupo control habían presentado la menarquia ligeramente más joven (12.7 ± 1.5 años) que las mujeres del grupo de CMIP (12.5 ± 1.3 años), $p < 0.05$ (Figura 70).

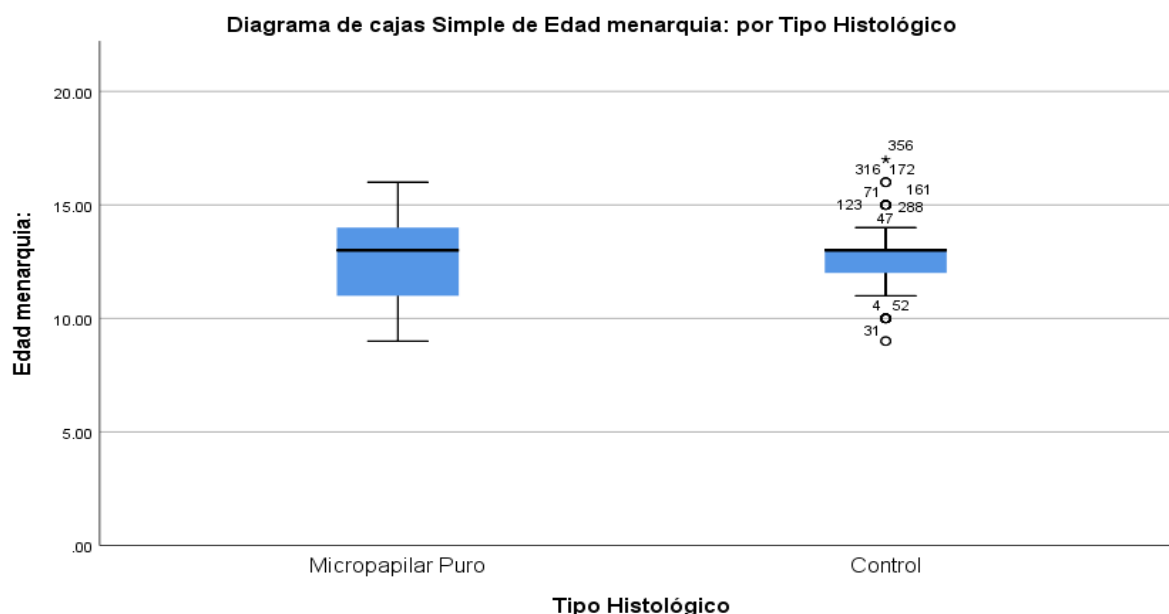


Figura 70. Diagrama de cajas simple de la edad de menarquia por tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

Las pacientes con CMIP que eran menopáusicas en el momento del diagnóstico, ésta se había presentado antes en el grupo de CMIP (48.6 ± 5.8 años) que en el grupo control (49.6 ± 4.2 años), $p < 0.001$ (Figura 71).

RESULTADOS

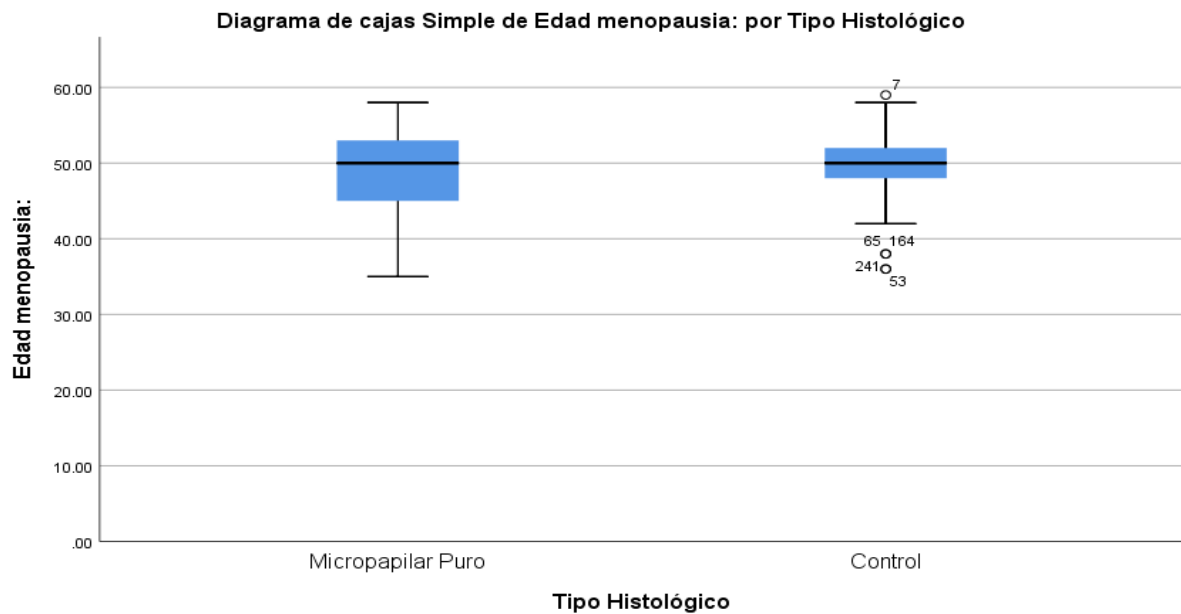


Figura 71. Diagrama de cajas simple de la edad de menopausia por tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

Los antecedentes familiares de neoplasia de mama eran más frecuentes en las pacientes del grupo control (40, 18%) que en el grupo CMIP (4, 4%), $p < 0.05$ (Figura 72).

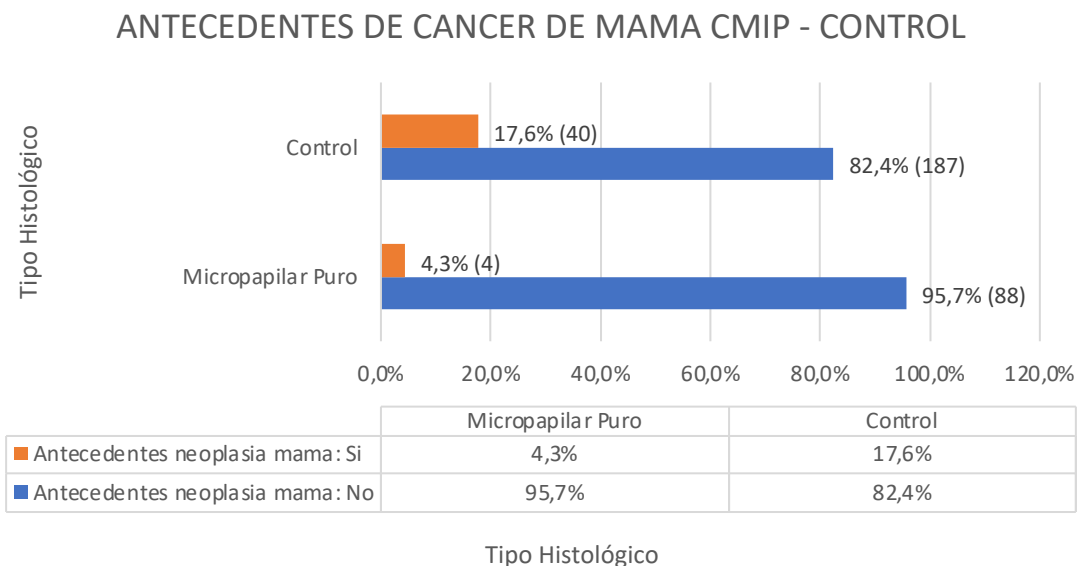


Figura 72. Diagrama de barras de los antecedentes de cáncer de mama según el tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

Las pacientes con CMIP tomaban con más frecuencia anticonceptivos orales o tratamiento hormonal substitutivo (27, 51%) que las del grupo control (55, 35%), $p < 0.05$ (Figura 73).

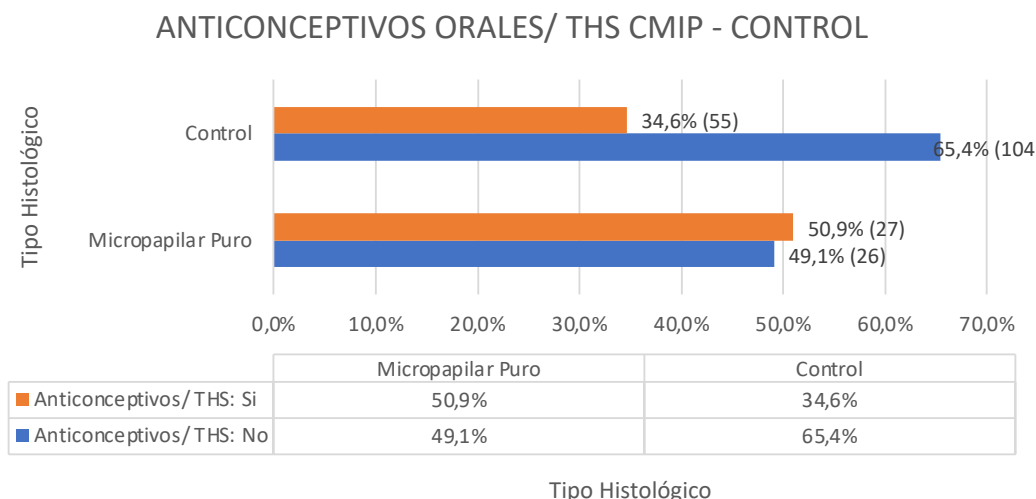


Figura 73. Diagrama de barras del tratamiento con anticonceptivos orales/ THS según el tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

El ganglio centinela no se había podido realizar con más frecuencia en el grupo de pacientes con CMIP (46, 50%) que en el grupo control (69, 30%), y cuando este se había realizado, en el grupo control era más probable que no estuviera afectado (124, 55%) que en el grupo con CMIP (29, 31%), $p < 0.05$ (Figura 74).

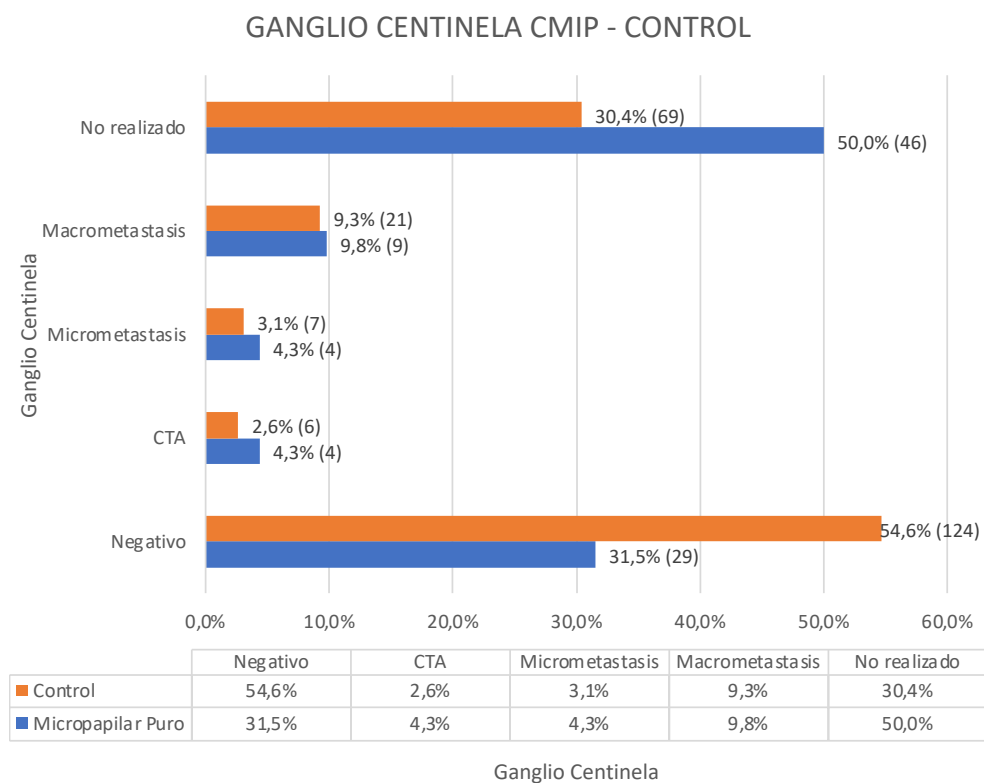


Figura 74. Diagrama de barras de los hallazgos tras la práctica de la BSGC según el tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

RESULTADOS

El tamaño de las metástasis ganglionares era mayor en el grupo control (9.2 ± 8.5 mm) que en el grupo de pacientes con CMIP (5.1 ± 3.3 mm), $p < 0.05$ (Figura 75).

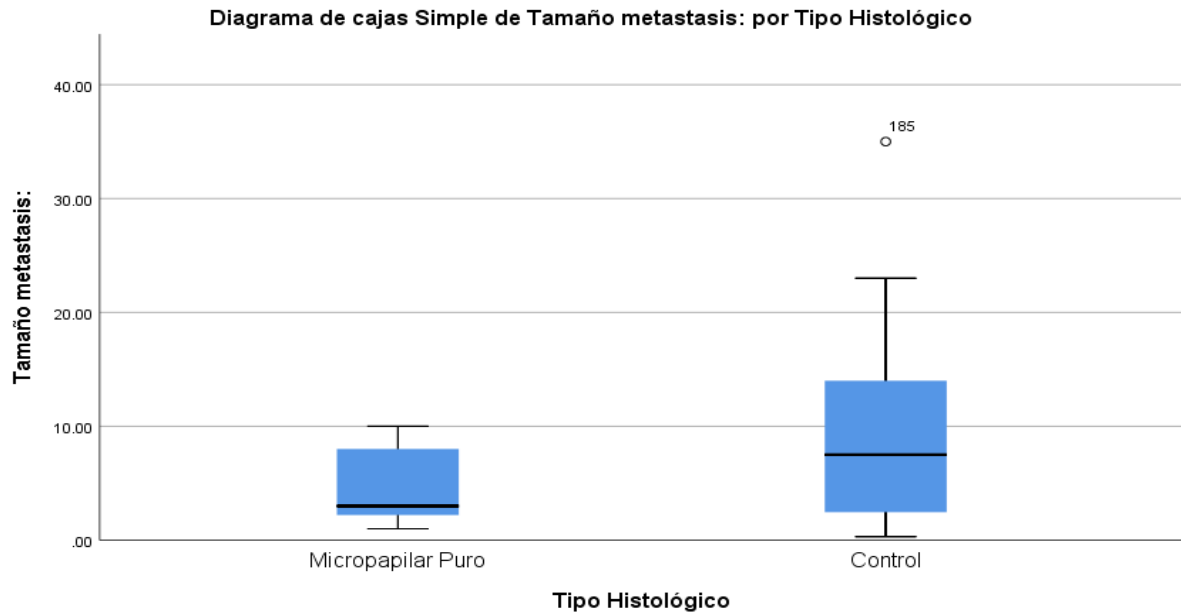


Figura 75. Diagrama de cajas simple del tamaño de las metástasis según el tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

La expresión de Ki67 en los tumores CMIP era mayor ($23.6 \pm 18.5\%$) que en los tumores del grupo control ($16.7 \pm 15.1\%$), $p < 0.05$ (Figura 76).

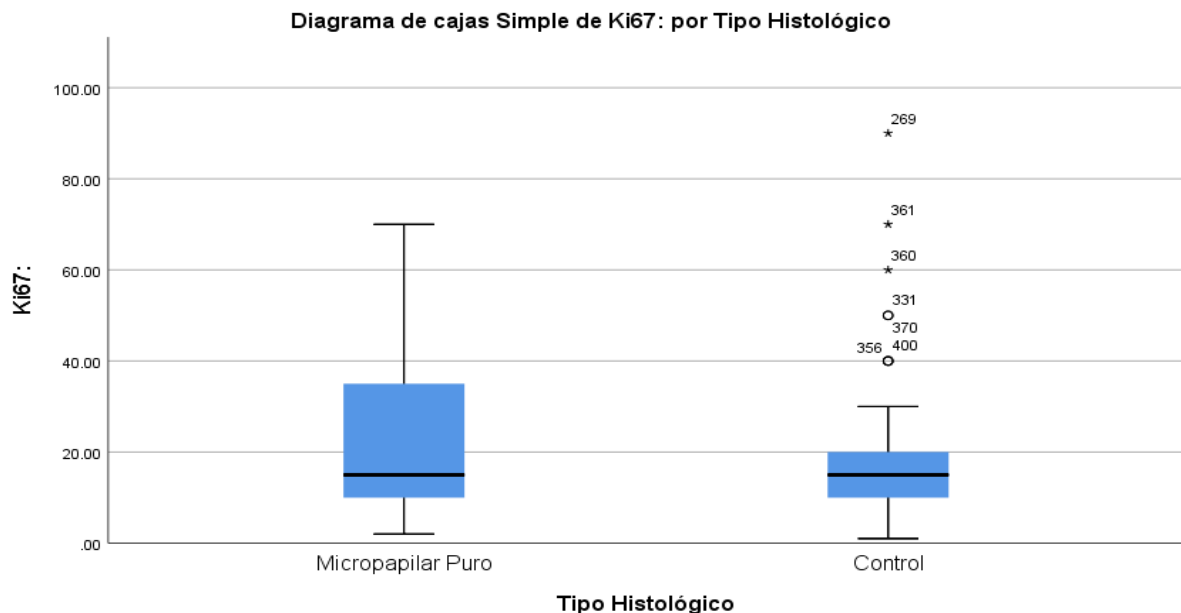


Figura 76. Diagrama de cajas simple del índice de proliferación según el tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

Se indicó quimioterapia neoadyuvante en más ocasiones en el grupo de CMIP (16, 17%) que en

las pacientes del grupo control (21, 9%), $p < 0.05$ (Figura 77).

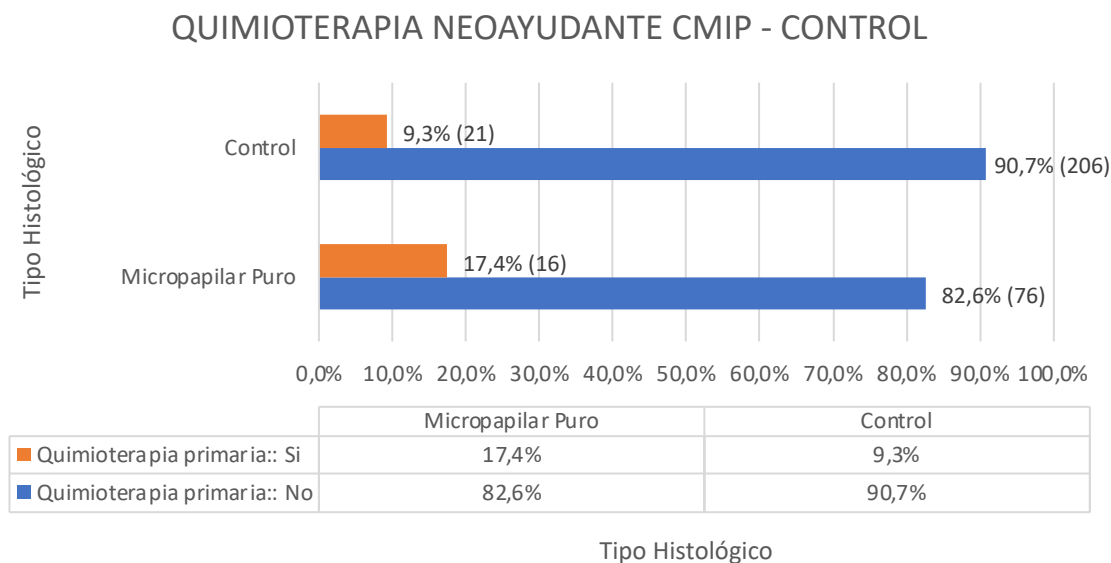


Figura 77. Diagrama de barras del tratamiento quimioterápico neoadyuvante según el tipo histológico comparando CMI puro y grupo control.

El análisis de la supervivencia global no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.287$) entre el grupo de pacientes con CMI y el grupo de pacientes del grupo control (Figura 78).

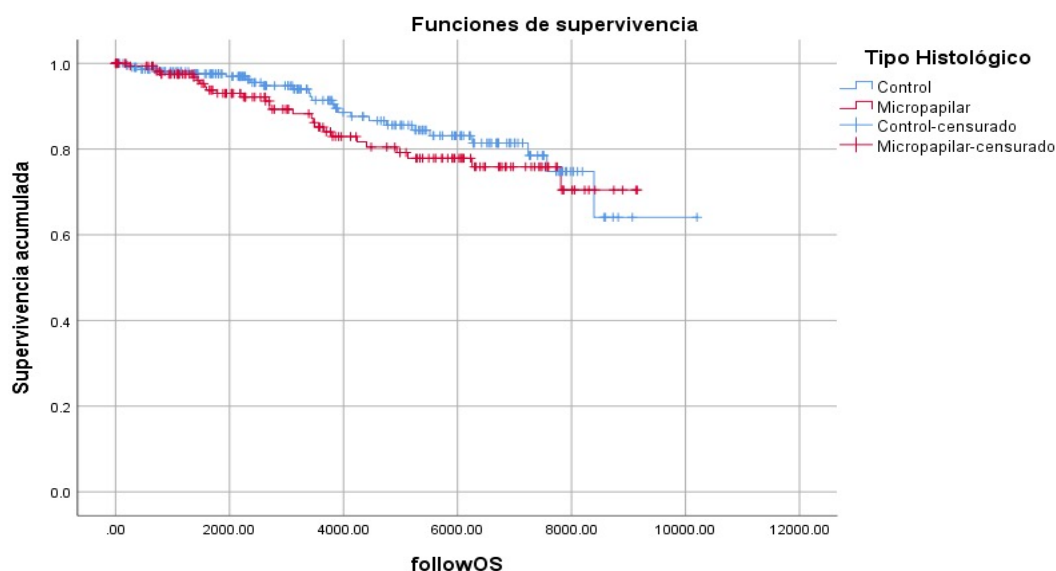


Figura 78. Supervivencia global con respecto al grupo histológico.

El análisis de la supervivencia libre de progresión entre ambos grupos tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.259$) (Figura 79).

RESULTADOS

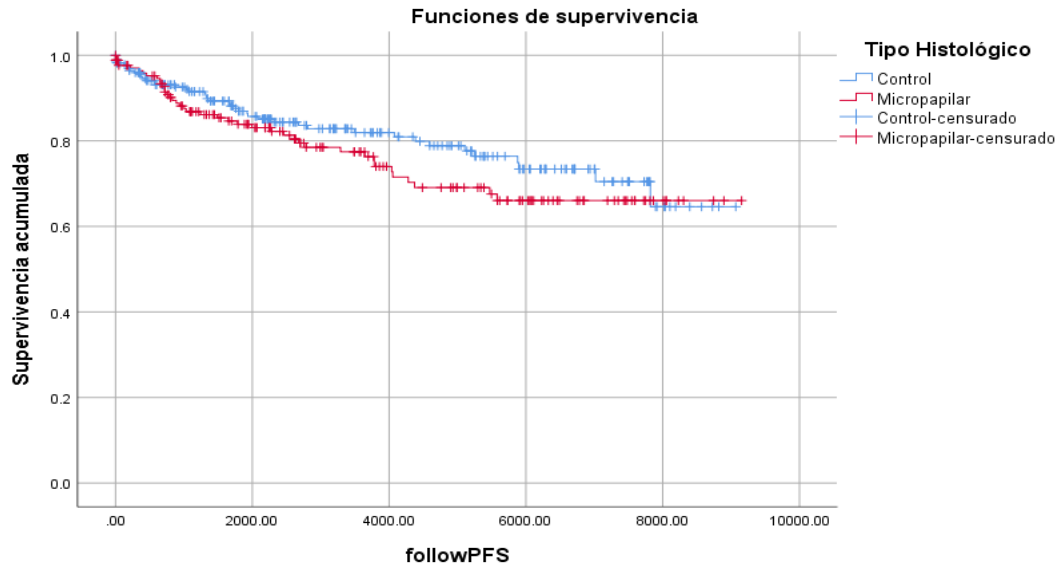


Figura 79. Supervivencia libre de progresión con respecto al grupo histológico.

Al analizar el porcentaje de supervivencia global a lo largo de los años se observa una tendencia a una peor evolución de los CMI los primeros 20 años, sin embargo a los 25 años la supervivencia se iguala con el grupo control (Figura 80).

OS	AÑOS						
	1	2	5	10	15	20	25
Control	99%	98%	96%	91%	83%	78%	64%
Micropapilar	99%	98%	93%	84%	77%	70%	70%

Figura 80. Supervivencia global estimada por el método de Kaplan-Meier.

La supervivencia libre de progresión de los CMI se mantiene a lo largo de los años en valores porcentuales inferiores al grupo control (figura 81).

PFS	AÑOS						
	1	2	5	10	15	20	25
Control	95%	93%	86%	81%	76%	70%	70%
Micropapilar	96%	91%	83%	77%	67%	66%	66%

Figura 81. Supervivencia libre de progresión estimada por el método de Kaplan-Meier.

Al comparar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión entre el grupo de CMI puros y mixtos, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.390$ y $p=0.209$, respectivamente) (Figura 82, Figura 83).

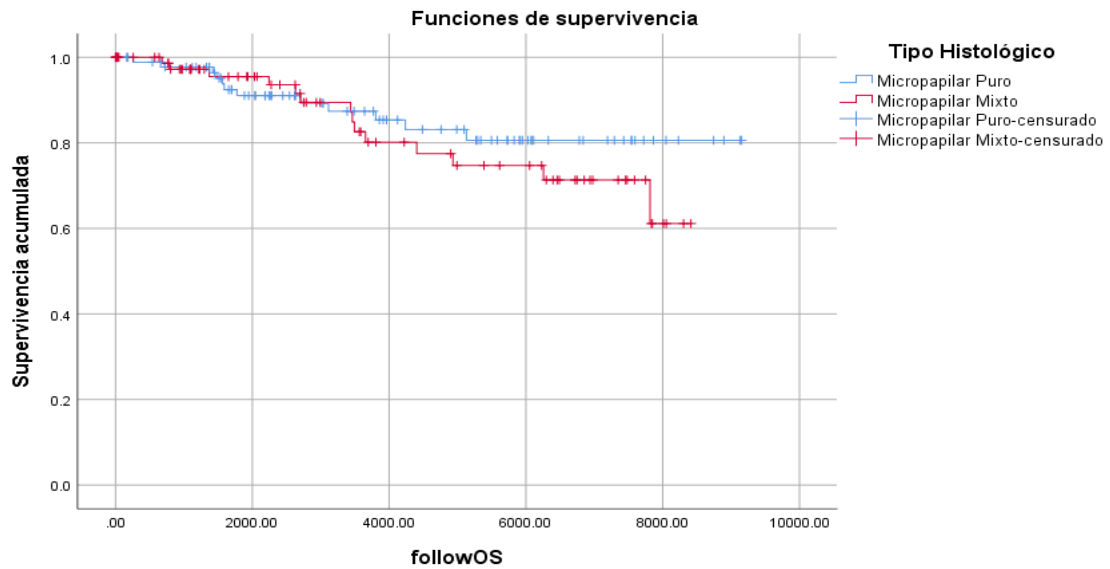


Figura 82. Supervivencia global con respecto al grupo histológico.

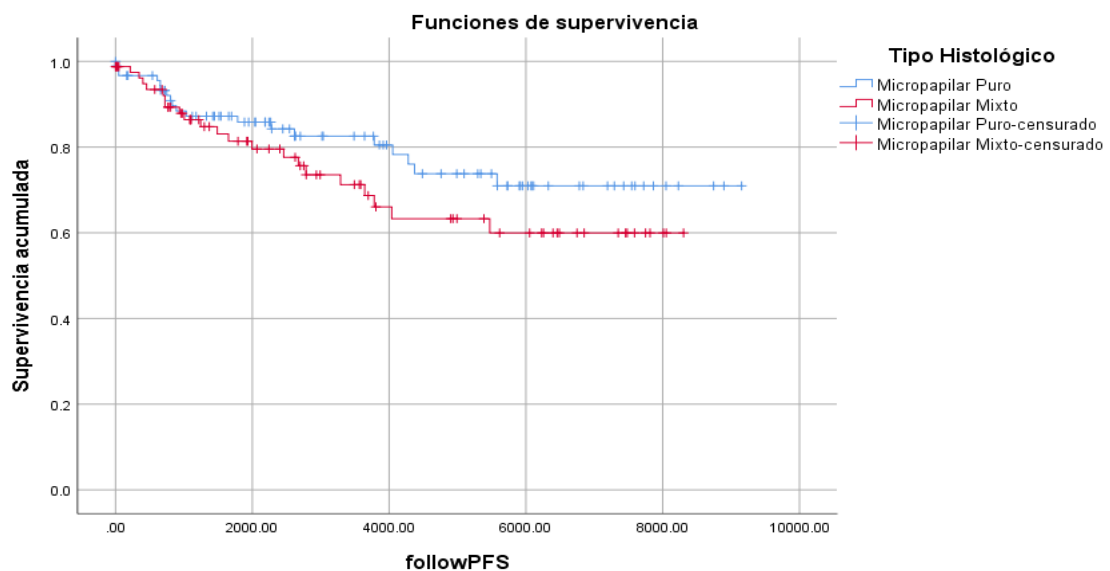


Figura 83. Supervivencia libre de progresión con respecto al grupo histológico.

Tanto a nivel de supervivencia global como supervivencia libre de progresión, se observó una cierta tendencia a un peor pronóstico de los CMI mixtos con respecto a los CMI puros y el grupo control (Figura 84, Figura 85).

RESULTADOS

OS	AÑOS						
	1	2	5	10	15	20	25
Control	99%	98%	96%	91%	83%	78%	64%
Micropapilar puro	98%	97%	91%	87%	80%	80%	80%
Micropapilar mixto	100%	97%	95%	80%	74%	71%	71%

Figura 84. Supervivencia global estimada por el método de Kaplan-Meier.

PFS	AÑOS						
	1	2	5	10	15	20	25
Control	95%	93%	86%	81%	76%	70%	70%
Micropapilar puro	96%	93%	85%	82%	73%	70%	70%
Micropapilar mixto	96%	89%	81%	68%	60%	60%	60%

Figura 85. Supervivencia libre de progresión estimada por el método de Kaplan-Meier.

En el análisis de regresión multivariable de Cox para la supervivencia global, las variables consideradas fueron:

- Año del diagnóstico
- Edad
- Tipo histológico
- Afectación ganglionar
- Grado histológico
- Tamaño tumoral

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global en función de las variables consideradas. Es decir, a igual edad, tamaño tumoral, grado histológico y afectación ganglionar, la supervivencia global era la misma para el grupo control que para el grupo de pacientes con CMI (Figura 86, Figura 87).

	Sig.	Exp (B)	95,0% CI para Exp (B)	
			Inferior	Superior
Año	0.036	0.934	0.877	0.995
Edad:	0.000	1.054	1.031	1.076
Tipo Histológico	0.627	1.154	0.647	2.057
Afectación Gangliobar	0.335	1.379	0.717	2.653
Grado histológico:	0.081			
Grado histológico:(1)	0.029	2.188	1.086	4.409
Grado histológico:(2)	0.420	1.499	0.561	4.007
Tamaño:	0.000	1.048	1.024	1.072

Figura 86. Análisis multivariable para la supervivencia global.

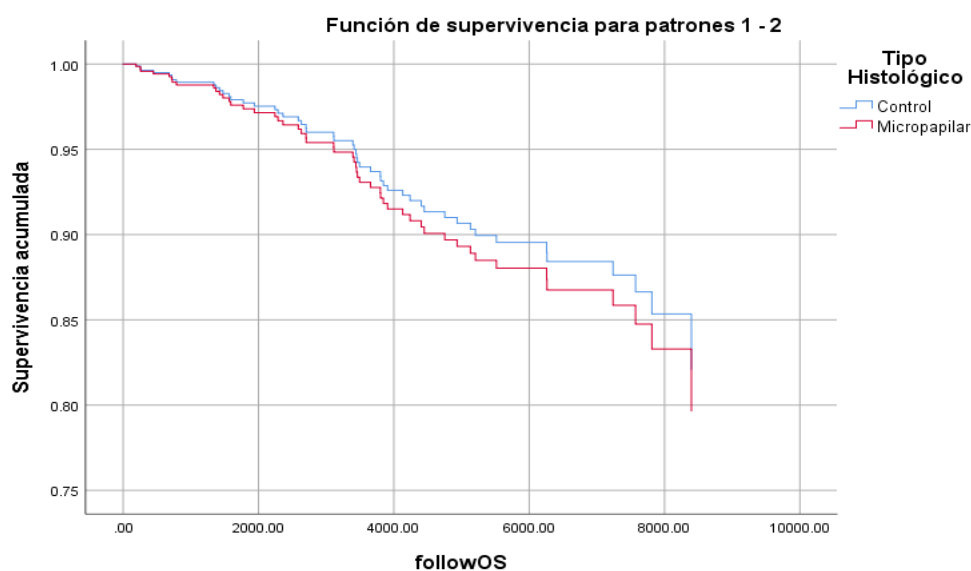


Figura 87. Supervivencia global con respecto al grupo histológico.

En el análisis de regresión multivariable de Cox para la supervivencia libre de progresión, las variables consideradas fueron:

- Año del diagnóstico
- Edad
- Tipo histológico
- Afectación ganglionar
- Grado histológico
- Tamaño tumoral

Al igual que en la supervivencia global, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia libre de progresión en función de las variables consideradas. Es decir, a igual edad, tamaño tumoral, grado histológico y afectación ganglionar, la super-

RESULTADOS

vivencia libre de progresión era la misma para el grupo control que para el grupo de pacientes con CMI (Figura 88, Figura 89).

	Sig.	Exp (B)	95,0% CI para Exp (B)	
			Inferior	Superior
Año	0.134	0.970	0.932	1.010
Edad:	0.948	1.001	0.983	1.019
Tipo Histológico	0.922	0.977	0.618	1.546
Afectación ganglionar	0.096	1.541	0.926	2.564
Grado histológico:	0.211			
Grado histológico:(1)	0.100	1.527	0.922	2.531
Grado histológico:(2)	0.180	1.630	0.798	3.327
Tamaño:	0.573	1.006	0.985	1.028

Figura 88. Análisis multivariable para la supervivencia libre de progresión.

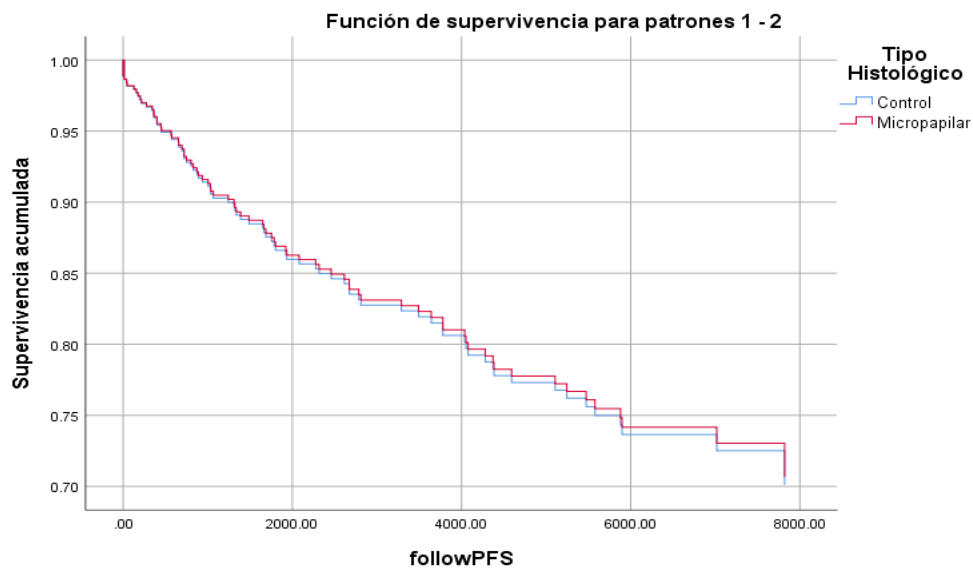


Figura 89. Supervivencia libre de progresión con respecto al grupo histológico.

6

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad histológicamente heterogénea que presenta diferentes comportamientos biológicos y subtipos patológicos. Hasta la fecha, se puede clasificar en 45 tipos histológicos distintos según la OMS siendo el Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) el principal tipo histológico representando alrededor del 75% de todos los cánceres de mama (131). El Carcinoma Micropapilar Infiltrante (CMI) es también una variante histológica, recientemente descrita, incluida dentro de los carcinomas infiltrantes de la mama. Fue descrito por Fisher *et al.* por primera vez en 1980 y caracterizado en 1993 por Sirianunkgul y Tavassoli (92). Se considera una variante altamente agresiva debido a su gran tropismo vascular y linfático y el pronóstico en comparación con el CDI es controvertido. Por esta razón ha sido objeto de especial atención en las últimas décadas y se ha pensado que debido a la naturaleza linfotrópica del CMI, estas pacientes experimentan peores resultados que las que tienen CDI (82,88,91,107,109,121,122). Sin embargo, los primeros estudios retrospectivos muestran inconsistencias principalmente porque la mayoría incluyen muestras pequeñas de CMI y los resultados no se pueden analizar correctamente. Por otro lado, el grupo de CMI en la mayoría de los estudios publicados presenta un estadio más avanzado y un tamaño de muestra menor que el grupo de CDI favoreciendo la aparición de un gran sesgo como consecuencia del desequilibrio entre los datos aportados (122). Nosotros hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo, observacional con un total de 401 pacientes: 174 con CMI y 227 con carcinomas convencionales de mama. Las pacientes han sido seleccionadas de forma aleatoria y emparejando por año con la fecha de diagnóstico de CMI para homogeneizar tratamientos y tiempo de seguimiento. Es el estudio unicéntrico hasta la fecha con un periodo de seguimiento más largo que abarca desde enero 1996 hasta junio 2020. Algunos autores también publican estudios comparativos con periodos de seguimiento largos sin embargo, no son unicéntricos ni tampoco abarcan tantos años como nuestra serie (93,107). Yu *et al.* (107) compara supervivencia entre CMI y CDI a partir de datos obtenidos de 7 centros coreanos desde enero de 1999 hasta noviembre de 2011. Chen *et al.* (104) obtiene los datos a partir de una base de datos americana SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results database*) y analiza de forma retrospectiva la supervivencia de mujeres diagnosticadas entre enero de 2001 y diciembre de 2013.

En la mayoría de los casos, el CMI aparece de forma concomitante con otros subtipos histológicos de carcinoma invasivo, más comúnmente con el Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial (96,106,114,115) siendo raro encontrarse en la práctica clínica con una forma pura (106,116). La histología de los casos que formaban el grupo control de nuestro trabajo fue Carcinoma Infiltrante de Tipo No Especial (Ductal, NOS) en 186 (82%) casos, lobulillar 32 (14%) y otros tipos 9 (4%). La clasificación de la OMS de 2003 no especifica el porcentaje de componente micro-

DISCUSIÓN

papilar necesario para el diagnóstico del mismo y no se ha llegado a una opinión consensuada en la literatura (99). Por definición, el porcentaje de componente micropapilar debería estar por encima del 50% pero sigue sin haber un consenso que establezca el ratio específico. Acs *et al.* (132) y Nenutil *et al.* (134) publicaron que ratios del 25% e incluso del 10% eran suficientes. Algunos autores afirman que el porcentaje de componente micropapilar para el diagnóstico debe estar por encima del 75% mientras que otros aplican dicho porcentaje sólo para definir las formas puras (83,109,121). En nuestro estudio hemos establecido el 90% como límite entre la forma pura y la forma mixta de CMI y contamos con 92 (53%) casos puros y 82 (57%) mixtos. No todos los trabajos que comparan la supervivencia entre el CMI y el CDI diferencian entre ambas formas, por ejemplo tanto Yoon *et al.* (121) como Chen *et al.* (93) describen como limitación del estudio no haber indicado la proporción de componente de CMI.

En nuestra serie, la edad media de presentación en el grupo de CMI fue de 52.6 ± 12.4 años y en el grupo control de 53.1 ± 12.7 años. No observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto edad entre ambos grupos ($p=0.91$) de la misma manera que Yoon *et al.* (121) que presenta edades medias similares a nuestro estudio (52.4 vs. 52.1 , $p=0.623$). Para Lewis *et al.* (135) la edad media de presentación fue de 60 años, similar al análisis de la base de datos SEER sin embargo, mayor que la edad de presentación comunicada en otras series de pacientes con CMI (94,107,124). Tampoco encontró diferencias significativas ni en el análisis univariante ni en el multivariante (135).

Existen diferentes trabajos que comparan supervivencia y pronóstico entre el CMI y el CDI sin embargo, pocos analizan factores pronóstico clínicos tales como el Índice de Masa Corporal (IMC), la paridad y edad del primer embarazo, los antecedentes personales de neoplasia de mama, la toma de anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva (THS), la edad de la menarquia y la edad de la menopausia. Nosotros hemos tenido en cuenta todas estas características clínicas del CMI y las hemos comparado con los carcinomas convencionales del grupo control. El IMC se conoció en 303 casos y en lo que se refiere a la paridad se dispuso de los datos en 227 pacientes, las diferencias no fueron significativas en ninguno de los dos casos ($p=0.06$ y $p=0.7$ respectivamente). La edad en el primer embarazo era conocida en 272 casos y nuevamente la de ambos grupos fue equiparable ($p=0.48$). Además de la paridad y la edad del primer embarazo, existen otros factores de riesgo reproductivos modificables donde la prevención primaria juega un papel fundamental como son el uso de anticonceptivos hormonales y THS. Analizando nuestros datos sí observamos diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$) en cuanto a la toma de dichos fármacos pues hubo más pacientes que tomaban anticonceptivos o THS en el grupo de pacientes con CMI que en el grupo control. Sobre la administración exógena de hormonas podemos actuar para reducir el riesgo de desarrollar un cáncer de mama sin embargo, también existen factores de riesgo reproductivos no modificables como son la edad de la menarquia y de la menopausia sobre los que no podemos ejercer prevención primaria. En cuanto

a la edad de la menarquia no hubo diferencias significativas entre ambos grupos sin embargo, sí las encontramos en la edad de la menopausia ($p < 0.05$). Comparando con otros estudios observamos que pocos hablan del status menopáusico. Shi *et al.* (116) no encuentra diferencias estadísticamente significativas mientras que Mercogliano *et al.* (137) y Chen *et al.* (104,108) sí aunque con resultados contrarios. Mercogliano *et al.* (137) observan que las pacientes con CMI son más frecuentemente premenopáusicas a diferencia de Chen *et al.* (104,108) que demuestran que las pacientes con CMI son más frecuentemente postmenopáusicas. Éste último establece la comparación entre CMI y cáncer de mama triple negativo observando que estas últimas son más frecuentemente premenopáusicas.

En cuanto a los antecedentes personales y familiares de neoplasia de mama, únicamente Vingiani *et al.* (101) analizan historia familiar en parientes de primer y segundo grado sin observar diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.64$). Nosotros analizamos antecedentes personales de neoplasia de mama observando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) balanceadas hacia el grupo control. Hubo más pacientes (18%) en el grupo de carcinomas convencionales con antecedentes personales de cáncer de mama que en el grupo de CMI (4%).

Se han realizado numerosos estudios centrados en los hallazgos patológicos del CMI, sin embargo, se han publicado pocos artículos en la literatura radiológica sobre las características de imagen asociadas a esta entidad. Todos ellos coinciden en que las características mamográficas y ecográficas del CMI son sugestivas de malignidad y a pesar de no ser específicas, el CMI debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las masas mamarias con estas características de imagen (98,118,119,138,139).

En nuestra serie no observamos ningún patrón mamográfico predominante con significación estadística sin embargo, la forma de presentación más frecuente fue a modo de masa seguido de la presencia de microcalcificaciones. Dicho hallazgo coincide con otros autores quienes observaron que el CMI a nivel mamográfico suele mostrarse como una masa irregular de alta densidad con márgenes espiculados que a menudo se asocia con microcalcificaciones (118,119,138–140).

A nivel ecográfico, el hallazgo más frecuente fue el de una masa sólida hipocóica tanto en el grupo control como en el grupo de CMI. Este hallazgo también lo describen otros autores (118,119,138,139,141) quienes informan de una masa sólida hipocóica de forma irregular o microlobulada excepto Kamitani *et al.* (141) que encontró que la mitad de los CMI eran isocóicos.

En cuanto al tamaño tumoral establecido por ecografía y mamografía, no encontramos diferencias significativas. Sí observamos que tanto la ecografía y sobre todo la mamografía, tenían una tendencia a sobreestimar el tamaño de la lesión en ambos grupos. Andrada *et al.* (142) compara

DISCUSIÓN

el tamaño establecido con ambas técnicas de imagen aunque sin correlacionar con el tamaño histológico, y la mamografía obtiene magnitudes mayores.

En cuanto a la relación mama derecha-mama izquierda no observamos dominancia hacia ningún lado de la misma manera que otros autores que tampoco encontraron diferencias en la lateralidad (105,109,132). Adrada *et al.* (142) y Kim *et al.* (136) en cambio, sí encuentra con una mayor afectación de mama izquierda.

En 96 casos los tumores fueron multifocales, 38 (40%) del grupo CMI, y 58 (60%) del grupo control. No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.38$). Alsharif *et al.* (119), de acuerdo con Walsh *et al.* (98) que habla de multifocalidad en 25 de los 80 casos (31,4%), muestra multifocalidad o multicentricidad en el 41% de los pacientes.

En relación al tamaño tumoral, de la misma manera que Tang *et al.* (103) ($p=0.654$) y otros autores, no encontramos diferencias significativas con nuestros datos (95,103,121,133,144). En el estudio multicéntrico de Yu *et al.* (123) que incluye un total de 315 mujeres con CMI, el tamaño tumoral es similar a nuestra serie con una media de 20mm y un rango entre 3 y 100mm.

Según la literatura, el CMI presenta una mayor tasa de factores de mal pronóstico, como un mayor tamaño del tumor, una mayor proporción de afectación ganglionar, un mayor número de ganglios linfáticos positivos y una mayor incidencia de invasión linfovascular en comparación con el CDI (98,114,133). En el trabajo publicado por Hongliang Chen *et al.* (93) se demostró que los pacientes con CMI tenían más tumores T3 y T4 y aquellos mayores a 2 cm, eran significativamente superiores en CMI al comparar con CDI. Según estos autores, el tamaño del tumor y no el grado de positividad de los ganglios linfáticos, era el factor predictivo independiente más importante de la supervivencia.

Guo *et al.* (96) postulaban que el tamaño del tumor era un factor importante para definir la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos sin embargo, observaron que éste no se correlacionaba con la diseminación ganglionar coincidiendo con estudios anteriores que mostraron que no había una correlación significativa entre el tamaño del tumor y el comportamiento agresivo así como el mal pronóstico del CMI (96,114,145). Luna-more *et al.* (146) también reportaron que las metástasis masivas en los ganglios linfáticos axilares observadas en los casos de CMI eran un factor independiente del tamaño del tumor. En el estudio de Walsh *et al.* (98) donde un 8% de los tumores eran iguales o menores a 5mm, observaron que a pesar de su diminuto tamaño, estos pequeños CMI parecían mostrar la misma propensión a la diseminación linfática y ganglionar que los tumores más grandes con este patrón histológico único.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la esta-

dificación axilar del cáncer de mama, y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional. En nuestro trabajo, la técnica de la BSGC no pudo llevarse a cabo en el grupo con CMI de forma más frecuente ($p < 0.001$) que en el grupo control. Cuando se pudo realizar la técnica de BSGC, éste estaba afectado de en 35 (41%) casos del grupo CMI y en 34 (21%) del grupo control. Los principales motivos para no llevar a cabo esta técnica coincidieron con las contraindicaciones expresadas en los consensos: la verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma, el carcinoma inflamatorio, la radioterapia axilar previa a dosis de 50Gy y el carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario (147). La afectación del ganglio centinela fue más frecuente de forma estadísticamente significativa en el grupo de CMI que en el grupo control ($p < 0.05$). También la incidencia de macrometástasis fue más alta en el grupo de CMI que en el grupo control ($p < 0.001$).

El uso de la BSGC se ha extendido desde la descripción de la técnica para el melanoma en la década de 1990 y Tresserra *et al.* (105) la empezaron a efectuar publicando siete años más tarde sus resultados. El objetivo de dicho estudio pretendía evaluar la aplicación y los resultados de la BSGC en el Carcinoma Micropapilar Infiltrante de la mama. Explica que sólo pudo efectuarse en 8 de las 37 (22%) mujeres con CMI comparadas con 286 de 649 (44%) de pacientes con otros tipos histológicos. Los principales motivos para no llevar a cabo esta técnica fueron: la demostración prequirúrgica de afectación ganglionar mediante PAAF guiada ecográficamente, además de la multifocalidad y del tamaño tumoral, datos que coinciden con las principales contraindicaciones expresadas en los consensos (147). En uno de los casos, no estaba contraindicado, pero como puede ocurrir en la práctica diaria no pudo llevarse a cabo por la falta de migración del trazador. De las 8 pacientes con CMI, cuatro presentaron metástasis, una micrometástasis, dos células tumorales aisladas (CTA) y sólo en uno de los casos, se detectaron más ganglios afectados en el resto de la linfadenectomía. En base a su experiencia concluyen que el patrón de afectación del GC en pacientes con CMI es distinto al de aquellas pacientes con otros tipos histológicos de cáncer de mama. Las metástasis son más frecuentes en pacientes con CMI que las micrometástasis y las CTA. Datos que coinciden con nuestro estudio donde la afectación del ganglio centinela fue más frecuente de forma estadísticamente significativa en el grupo de CMI que en el grupo control ($p < 0.05$) con una incidencia de macrometástasis más alta en el grupo de CMI que en el grupo control ($p < 0.001$).

Existe controversia en cuanto a la indicación de la BSGC en pacientes con CMI, por un lado Tresserra *et al.* (105), consideran que está indicada en pocas ocasiones y Paterakos *et al.* (94) llega a cuestionar su utilidad en pacientes con CMI debido a la alta frecuencia de múltiples ganglios linfáticos positivos. Según Chen *et al.* esta población se somete a una amplia gama de cirugía linfática con un 60% que reciben disección axilar (con o sin BSGC) (104). En su

DISCUSIÓN

estudio, hubo 82 pacientes que no fueron examinados a nivel ganglionar asociándose éstos a una supervivencia global y supervivencia específica de enfermedad peores en comparación con pacientes a los que se les examinó al menos un ganglio linfático. Recomiendan por tanto, que los pacientes con CMI reciban como mínimo una BSGC, pero preferentemente una disección axilar para examinar suficientes ganglios y determinar si los pacientes están en la categoría de alto riesgo (4 o más ganglios linfáticos positivos).

El CMI tiene una elevada propensión para la diseminación metastásica a ganglios linfáticos con tasas reportadas de entre el 68,8% y el 90,5% (94,97,98,104,114,115,132,143,148) en comparación con el CDI que es del 34% (149). En nuestro estudio, el número promedio de ganglios afectados además del centinela en el grupo CMI fue estadísticamente superior que en el grupo control. Para Chen *et al.* (93,104) pese a que la positividad de ganglios linfáticos fue inferior al rango publicado por otros estudios, la diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa. En el análisis multivariante realizado en el estudio de Chen *et al.* (104) sin embargo, el grado de positividad de los ganglios linfáticos no fue predictor independiente de supervivencia, sí el tamaño tumoral y la radioterapia. Chen *et al.*(93) postulan que el porcentaje relativamente menor observado en su estudio puede ser resultado de la eficacia del cribado del cáncer de mama y de la mejora del diagnóstico precoz.

En nuestra serie, el número promedio de ganglios afectados además del centinela en el grupo CMI fue de 5.1 ± 5.7 ganglios similar al obtenido por Hao *et al.* (144) (4.9 ganglios positivos) sin embargo, éstos no encontraron diferencias significativas al comparar con el CDI ($p=0.715$).

La invasión linfovascular y afectación ganglionar se han asociado con una baja expresión de CD44 y a una alta expresión del factor C de crecimiento endotelial vascular (VEGF-C) (96). Wang *et al.* (150) demostraron que la pérdida de expresión de “Leucine Zipper Tumour Suppressor 1” (LZTS1) estaba asociada a la diseminación ganglionar en pacientes con CMI, y la metilación del promotor de LZTS1 podría ser responsable de la pérdida de expresión de LZTS1. Sin embargo, sigue siendo controvertido si la peor expresión molecular y/o las características clinicopatológicas pueden conducir a un peor pronóstico del CMI.

El estudio de Simonetti *et al.* (151) demostró que los CMI tenían una alta expresión de CD24 y una baja expresión de CD44 en comparación con los CDI, lo que podría explicar la mayor propensión a la metástasis en los ganglios linfáticos.

Estudios previos han relacionado el CMI con grados histológicos elevados en comparación con el CDI (96,97,101,103,145). Aunque el grado histológico de los tumores de nuestro estudio fue alto (46,8% de grado 2 y 40,4% de grado 3), no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos (mixto y puro).

Guo *et al.* (96) observaron una correlación positiva entre la expresión de VEGF-C el grado histológico ($P < 0,01$) siendo la expresión de VEGF-C significativamente mayor en los casos con grados histológicos II y III. La expresión de VEGF-C también se correlacionó positivamente con la metástasis en los ganglios linfáticos.

En 155 casos no había componente in situ mezclado con el tumor infiltrante, 62 (40%) del grupo CMI y 93 (60%) del grupo control. En los casos en los que había componente intraductal, 112 (47%) del grupo CMI y 134 (53%) del grupo control, en 12 casos del grupo CMI y 21 del grupo control, este componente in situ era componente intraductal extenso. No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,28$). Yu *et al.* (107) y Yoon *et al.* (121) también evalúan la presencia de componente intraductal extenso sin observar diferencias estadísticamente significativas.

En lo que se refiere a factores pronósticos o predictivos las determinaciones realizadas fueron: receptor estrogénico, receptor de progesterona, HER2, p53 y Ki67.

La distribución de los receptores hormonales en el CMI ha variado considerablemente de la siguiente manera en los estudios publicados: ER 19-90%, PR 19-70%, HER 2 36-100% (94,98,99,111,114,135,148). Según Tresserra *et al.* (105), el CMI presenta ratios de expresión de RE y RP superiores en comparación con otros subtipos histológicos. Los estudios que abordan este tema han informado de una amplia gama de tasas de positividad de RE (152), (153). Kaya *et al.* (154) compara la expresión de RE y RP entre forma pura y forma mixta de CMI observando una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la expresión de RE. Los casos con RE negativo se asocian con ratios bajos de componente micropapilar (10,5-39,3%) de forma significativa cosa que no ocurre con la expresión de RP y HER2.

La mayoría de los estudios muestran una mayor tasa de positividad de RE en el CMI en comparación con el CDI (95,101,104,116,122) sin embargo, hay dos estudios publicados que muestran una tasa de positividad de RE inferior (133) o similar (107).

En nuestra serie encontramos expresión de RE en el 87%, expresión de PR en el 71%, y Her-2-neu en el 19,6% de los casos y a diferencia de lo que observaron otros autores (93), (104), la positividad de RE y RP no fue significativa en relación con otros carcinomas infiltrantes. Chen *et al.* (104) observó que las pacientes con CMI tenían una mayor tasa de positividad de RE ($p < 0,00001$) y de receptores de progesterona ($p=0,0049$) en comparación con las pacientes con CDI. Las pacientes con CMI con tumores RH-positivos tenían una mejor supervivencia específica de enfermedad y mejor supervivencia global en comparación con los tumores RH-negativos. Chen *et al.* (93) observaron una tasa de positividad de RE y RP del 88,0% y 75,7% respectivamente, significativamente mayor que la del CDI. El estado del receptor de estrógenos

DISCUSIÓN

fue factor pronóstico independiente en el grupo con CMI para supervivencia específica de enfermedad. Sin embargo, en el análisis de subgrupo, el CMI a igualdad de positividad de RE y RP, mostró una mejor supervivencia específica de enfermedad y supervivencia global en comparación con el CDI. Dichos autores proponen la existencia de otros mecanismos subyacentes a la mejoría de la supervivencia del CMI más allá de una mayor proporción de positividad de los receptores hormonales.

En cuanto a la sobreexpresión de HER2, se han publicado diferentes resultados siendo positivo en un tercio de los casos según los autores Ueda *et al.* (152) y Umeda *et al.*(153). En nuestra serie la diferencia es significativa en cuanto a la expresión de HER2 al compararla con el grupo control, igual que Paterakos *et al.* (94) quienes reportan una sobreexpresión de HER2 significativamente mayor en el CMI al compararla con el CDI. Kim *et al.* (136) y Kuroda *et al.*(145) no encuentran diferencias significativas. Walsh *et al.* (98) informaron que el CMI estaba asociado a niveles más altos de sobreexpresión de la proteína Her2/neu, en contraste con el estudio de Luna-More *et al.* (148). Informaron de que un alto porcentaje de positividad de RE y RP (90% y 70%) y casi el doble del porcentaje esperado de positividad de la proteína Her2/neu (60%) en 22 casos.

La expresión de p53 fue positiva con una expresión nuclear tipo mutada de aproximadamente la totalidad de las células tumorales en 48 (45%) de los casos con CMI y en 45 (33%) de los casos del grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.06$), datos que concuerdan con Yu *et al.* (123) quien tampoco encontró diferencias significativas en cuanto a la expresión de p53. En la evaluación de la proporción de Ki-67, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos coincidiendo con los datos presentados por Tang *et al.* (103) quien compara características clinicopatológicas y supervivencia entre 170 mujeres con CMI y 728 con CDI. Kaya *et al.* (154) analiza la relación entre el componente micropapilar y el comportamiento del tumor sin encontrar diferencias significativas en la evaluación del ratio Ki-67. Estos resultados indican que no existe una correlación estadística entre el ratio de componente micropapilar y el Ki-67. Middleton *et al.* (117) en 1999, analizaron también la expresividad de p53 y Ki-67 observando positividad en la mayoría de los casos estudiados planteándose la cuestión de si jugaría un papel en el desarrollo del tumor igual que ocurre con otros tipos de cáncer.

Sólo en 123 casos de toda la serie se obtuvo datos suficientes para establecer el perfil molecular subrogado de las lesiones. En ambos grupos el tipo luminal A fue el más frecuente, con 28 (54.9%) de casos en el grupo CMI y 42 (58.3%) casos en el grupo control. Estos hallazgos coinciden con la literatura pues la mayoría de los CMI son de tipo luminal A o luminal B. Para Lewis *et al.* (135) y otros (107,112,116,135) el tipo molecular subrogado más frecuente es el luminal A mientras que para Vingiani *et al.* (101) y Marchio *et al.* (109) es el luminal B.

Los tumores del grupo CMI fueron con más frecuencia HER2 positivos, 10 (19.6%) casos respecto a 8 (11.1%) casos del grupo control. Los tumores del grupo control fueron más frecuentemente triples negativos (13, 18.1%) respecto al grupo de lesiones de CMI (6, 11.8%). La incidencia de tumores triple negativo en CMI es baja de acuerdo con la literatura (116,133,135) a excepción de Yamaguchi *et al.* (112) que reporta una incidencia del 26,7% aunque es cierto que la muestra es pequeña (n=15) razón que podría explicar dicho hallazgo. La incidencia de TN en CDI oscila entre el 10-20% (155), un rango donde se incluye el valor obtenido en nuestro estudio de tumores triple negativos en el grupo control (18,1%).

La mastectomía fue la opción de tratamiento en el 43% de las mujeres con CMI y en el 32% de las del grupo control siendo mayor la incidencia de mastectomía en el grupo de CMI de forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Chen *et al.* (93,104) también reportaron una tasa de mastectomía superior en las pacientes con CMI en comparación con las de CDI probablemente debida al mayor porcentaje de enfermedad T3 y T4 en el grupo con CMI (93), (104). Liu *et al.* (95) también describe una mayor tasa de cirugía conservadora de la mama (56,05% frente a 61,18%, $P < 0,001$). Chen *et al.* (93) observaron también que aquellas pacientes a las que se les había practicado una mastectomía, la tasa de reconstrucción mamaria así como de mastectomía profiláctica contralateral fue mayor en el grupo de CMI que en el grupo control.

En nuestra serie se aplicó radioterapia en 132 (76%) pacientes con CMI y en 171 (75%) pacientes del grupo control con una diferencia que no resultó estadísticamente significativa. En el artículo publicado por Chen *et al.* (104) el porcentaje total de pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia fue también similar entre los grupos ($p=0,68$). Los pacientes con CDI se beneficiaron de la radioterapia igual que los pacientes con CMI, que presentaron una tendencia a una mejor supervivencia específica de enfermedad ($p=0,079$) y una mejor supervivencia global ($p=0,0026$). La radioterapia demostró ser en su estudio predictor independiente de la supervivencia. Para Chen *et al.* (93) el porcentaje de radioterapia para los pacientes con CMI fue también similar al de los pacientes del CDI sin embargo, observó un mayor porcentaje de quimioterapia en el CMI (53,9% frente al 45,6%). Liu *et al.* (95) observaron una tasa significativamente mayor de radioterapia en los casos con CMI (59,42% frente a 56,36%, $P = 0,029$) así como de quimioterapia (55,73% frente a 48,92%, $P < 0,001$) al comparar con el CDI.

Atendiendo al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en nuestra serie de la misma manera que Yoon *et al.* (121) quien observó una mayor aplicación de la quimioterapia primaria en pacientes con CMI. Ocurre lo mismo con la quimioterapia adyuvante donde también se hace patente la diferencia entre el CMI y el CDI, dato también reportado por Yoon *et al.* (121). Estos autores comparan el CMI y el CDI antes y después de ajustar por edad, tamaño tumoral, estado ganglionar, invasión linfovascular, status RH, status her2, tratamiento quirúrgico, radioterápico y quimioterápico. Tras

DISCUSIÓN

ajustar por dichas características clinicopatológicas, no observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

En nuestro estudio, la hormonoterapia en pacientes con receptores hormonales positivos se aplicó en 143 (82%) de casos con CMI y en 186 (82%) de casos del grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.94$) coincidiendo con los datos reportados por Yoon *et al.* (121). Otros autores sin embargo, sí encuentran diferencias significativas en cuanto a la aplicación de terapia hormonal como ocurre con Tang *et al.* (103). El tratamiento hormonal (tamoxifeno en la mayoría de casos) se administró en 607 pacientes con expresión de receptores hormonales, de los cuales 135 fueron pacientes con CMI y 472 con CDI ($p<0.001$).

El CMI se ha relacionado con una elevada tendencia a la invasión linfovascular y a la diseminación ganglionar considerándose más agresivo que el CDI. La supervivencia del CMI tal y como hemos ido comentando, ha sido objeto de especial atención en las últimas décadas. Hasta ahora, no ha habido ningún estudio prospectivo de CMI y tampoco abundan los estudios comparativos entre el CMI y el CDI. Por lo tanto, sigue sin estar clara la asociación entre CMI y peor pronóstico así como peor supervivencia.

El CMI se considera una variable altamente agresiva debido a su gran tropismo vascular y linfático y el pronóstico en comparación con el CDI es controvertido. En 2008, Chen *et al.* (133) demostraron una supervivencia a 5 y 10 años significativamente menor en aquellas pacientes con CMI en comparación con el CDI. Posteriormente, Yu *et al.* (123) no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global y libre de metástasis a distancia sin embargo, observaron que la supervivencia libre de recaída locorregional a 5 años era significativamente menor en el grupo de CMI. Vingiani *et al.* (101) mostraron que la histología micropapilar no añadía información adicional al riesgo de recidiva locorregional o a distancia ni supervivencia global si lo comparaban con el CDI. En 2014 Liu *et al.* (95) demostraron en un estudio retrospectivo que no había diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre CMI y CDI a igualdad de ganglios linfáticos afectados aunque sí observaron peores resultados en CMI para tumores pequeños o con 4 o más ganglios linfáticos afectados (T1 N2-3). Chen *et al.* (104,108) publicaron el mayor estudio de resultados del CMI a partir de la base de datos *US National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) donde concluyen que a pesar de presentar una mayor propensión para metastatizar a nivel ganglionar, el CMI presentaba resultados pronósticos comparables al CDI. Chen *et al.* (120) también demostraron una supervivencia libre de recidiva locorregional menor del CMI cuando lo compararon con el cáncer de mama triple negativo, el subtipo más agresivo de CDI. Posteriormente, Yu *et al.* (107) en un estudio retrospectivo multicéntrico todavía más grande que incluía el citado anteriormente, sugirieron que el ratio de metástasis a distancia y supervivencia global del CMI no difería del CDI sin embargo, la supervivencia libre de recaída locorregional y libre de re-

cidiva fueron significativamente diferentes apoyando la gran tendencia a la recidiva del CMI. En 2017 Chen *et al.*(93) demostraron que el CMI tenía unos mejores resultados pronósticos a largo plazo en comparación con el CDI tras analizar una base de datos emparejando 1:1 el grupo control con el grupo de estudio. Este resultado difiere del publicado por Chen *et al.* (120) en 2015 donde la supervivencia específica y global era comparable entre ambos grupos quizá por la falta de emparejamiento y por la inclusión en el estudio de pacientes en estadio IV. Más recientemente, en 2018 Hao *et al.* (144) sugieren ausencia de diferencias significativas a nivel pronóstico entre CMI y CDI tras emparejar ambos grupos con mismas características clínicas (144). Yoon *et al.* (121) coincide en 2019 con Yu *et al.* (107) y Tang *et al.* (103) al observar peor supervivencia libre de recaída en comparación con el grupo de CDI emparejando con 17 variables clínico-patológicas.

En nuestro trabajo, el análisis de la supervivencia global no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.287$) entre el grupo de pacientes con CMI y el grupo de pacientes del grupo control. El análisis de la supervivencia libre de progresión entre ambos grupos tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.259$). Tras aplicar el análisis de regresión multivariable de Cox para la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas. A igual edad, tamaño tumoral, grado histológico y afectación ganglionar, la supervivencia global y supervivencia libre de progresión era la misma para el grupo control que para el grupo de pacientes con CMI.

Ye *et al.* (122) publicaron en 2020 el último meta-análisis conocido hasta la fecha, que incluía 8 publicaciones con un total de 2102 pacientes con CMI que comparaban los datos de supervivencia de éste último con el CDI. Los ocho estudios (93,95,101,107,121,123,144,156) emplearon la edad y el estado ganglionar como variables de emparejamiento y otros como Yu *et al.* (80,88,94,110) también el tamaño tumoral y el año de la cirugía. Siete de los ocho ($n=2051$ pacientes con CMI) proporcionaron datos de supervivencia global y observaron que de la misma manera que nuestro trabajo, el CMI tenía al menos una supervivencia global similar al CDI. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, también siete de los ocho estudios proporcionaron datos ($n=1118$ pacientes con CMI) y en este caso, observan que el CMI tiene una peor supervivencia libre de progresión. Finalmente, hay tres estudios que también proporcionaron datos de la supervivencia libre de recurrencia locorregional ($n=647$ pacientes con CMI), reportando una tasa de recurrencia locorregional significativamente más alta en el CMI que en el CDI. Ye *et al.* (122) demostraron que el CMI tiene una peor supervivencia libre de recaída en comparación con el CDI probablemente debido al mayor riesgo de recurrencia locorregional.

Al comparar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión entre el grupo de CMI puros y mixtos, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.390$ y $p=0.209$, respectivamente) coincidiendo con la literatura. Kaya *et al.* (154) partiendo de un me-

DISCUSIÓN

ta-análisis publicado por Wu *et al.* (110) en 2017 adopta el 75% como límite entre CMI forma pura y mixta y demuestra que el riesgo de recidiva y las tasas de supervivencia no se ven afectadas por el ratio de componente micropapilar presente en el tumor. Nassar *et al.* (115) también compararon 4 grupos de lesiones con diferente proporción de componente micropapilar sin observar diferencias estadísticamente significativas, con respecto a la edad media de las pacientes, el tamaño medio del tumor, el grado, la positividad del RE o el estado de los ganglios linfáticos axilares. Sin embargo, observaron que por sutil que fuera el componente micropapilar presente en la lesión, la incidencia de metástasis ganglionares era significativamente mayor con respecto a las que no tenían. Marchio *et al.* (109) demostraron que el CMI tenía características histológicas y perfiles genéticos moleculares distintos a los del CDI sugiriendo además que las mixtas estaban más estrechamente relacionadas con las formas puras del CMI que con las de CDI. Por lo tanto, la diferenciación micropapilar en el cáncer de mama puede ser indicativa de características patológicas y genéticas distintas, independientemente de la proporción del componente de CMI.

7

DEBILIDADES

DEBILIDADES

A pesar de que los casos del grupo control se han seleccionado de acuerdo con el año del diagnóstico en comparación con los casos de CMI para homogeneizar esquemas terapéuticos y por no tratarse de un estudio prospectivo aleatorizado, no podemos garantizar de forma concluyente que no haya podido haber un efecto del tratamiento que sesgue los resultados.

Al tratarse de una serie de muy larga evolución, las determinaciones de algunos factores pronósticos no estuvieron disponibles por no realizarse. Un ejemplo es el HER2 y el Ki 67 que no empezaron a determinarse de forma rutinaria en nuestro centro hasta mediados de 1998 para el HER2 y mediados del 2008 para el Ki67. También la determinación de receptores hormonales ha variado con el tiempo pasándose de hacer por medios bioquímicos a medios inmunohistoquímicos. Es por ello que no disponemos de la clasificación molecular subrogada de muchos de los tumores lo que no ha permitido comparar esta clasificación con el tipo histológico micropapilar. Esto constituye sin duda una vía de estudio y de continuidad de este proyecto.

8

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Nuestra serie de Carcinoma Micropapilar Infiltrante de la mama constituye una de las series con mayor periodo de seguimiento tanto de la supervivencia global como de la supervivencia libre de progresión de pacientes diagnosticadas en un mismo centro.
2. Clínicamente, las pacientes con Carcinoma Micropapilar Infiltrante muestran menor incidencia de antecedentes familiares de neoplasia de mama, mayor incidencia de uso de anticoncepción oral o tratamiento hormonal substitutivo, y las pacientes menopáusicas, presentan una edad más joven de inicio de la menopausia en comparación con el grupo control.
3. El Carcinoma Micropapilar Infiltrante es un tipo histológico que en comparación con el carcinoma de mama convencional presenta mayor grado histológico y se detecta más fácilmente por citología.
4. Al comparar los grupos de Carcinoma Micropapilar Infiltrante puros y mixtos, ambos grupos eran similares en cuanto a las variables estudiadas a excepción de que los Carcinomas Micropapilares Infiltrante puros mostraron con menor frecuencia carcinoma intraductal asociado, un número comparable de ganglios afectados aunque las metástasis eran de menor tamaño y una actividad proliferativa mayor.
5. La realización de la técnica de la biopsia electiva del ganglio centinela está más frecuentemente no indicada en las pacientes con Carcinoma Micropapilar Infiltrante y cuando ésta puede efectuarse, la probabilidad de que el ganglio centinela este afectado es mayor en comparación con el grupo control. Así mismo la probabilidad de que además existan mas ganglios afectados además del centinela también es mayor.
6. El Carcinoma Micropapilar Infiltrante es HER2 positivo con mayor frecuencia que el grupo control. Así mismo no hay diferencias en cuanto a la expresión de receptores de estrógenos, progesterona, p53 ni índice proliferativo medido con Ki67 entre ambos grupos.
7. Entre las opciones terapéuticas, las pacientes con Carcinoma Micropapilar Infiltrante han recibido en más ocasiones quimioterapia neoadyuvante, han sido tratadas con mastectomía como opción quirúrgica con más frecuencia y han recibido quimioterapia adyuvante tras la cirugía más frecuentemente que el grupo control. Tras ajustar por dichas características clínicopatológicas, no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

8. A pesar de que el grupo de pacientes con Carcinoma Micropapilar Infiltrante han mostrado una mayor tasa de metástasis, no hay diferencias significativas en cuanto a las recidivas, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión cuando se comparan con un grupo control de carcinomas convencionales de la mama emparejados por año de diagnóstico.

9. En el análisis multivariable demuestra que, a igual edad, tamaño tumoral, grado histológico y afectación ganglionar, la supervivencia global y supervivencia libre de progresión es la misma para el grupo control que para el grupo de pacientes con Carcinoma Micropapilar Infiltrante.

9

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer today. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (<http://gco.iarc.fr>).
2. ECIS European Cancer Information System (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>).
3. Rodríguez CA. Oncología clínica. 6th Edition. November 2017.
4. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers*. June 2015;7(2):908-29.
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*. July 2004;101(1):51-7.
7. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. May 2009;115(2):429-30.
8. SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2018.
9. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438-51.
10. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Smith LV, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. May 2008;109(1):123-39.
11. McCormack VA. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. June 2006;15(6):1159-69.
12. Boyd NF, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Chiarelli A. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2007;10.

BIBLIOGRAFÍA

13. Schaefer FKW, Waldmann A, Katalinic A, Wefelnberg C, Heller M, Jonat W, et al. Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis—analysis of 102,577 diagnostic procedures. *Eur Radiol.* May 2010;20(5):1085-92.
14. Bordes Infantes M. Densidad ósea y cáncer de mama en la menopausia (Tesis Doctoral). Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona 2005.
15. Chen Z, Arendell L, Aickin M, Cauley J, Lewis CE, Chlebowski R. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of gail score—results from the women’s health initiative. *Cancer.* September 2008;113(5):907-15.
16. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* November 2012;13(11):1141-51.
17. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: A cohort study. *Int J Cancer.* 2013;132(11):2619-29.
18. Morbidity and Mortality Weekly Report. Vital Signs: Racial Disparities in Breast Cancer Severity. United States, 2005-2009. Centers for Disease Control and Prevention. Noviembre 2012. Early Release/Vol. 61.
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet Lond Engl.* October 2001;358(9291):1389-99.
20. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* May 2018;5(2):77-106.
21. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):17-35.
22. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* December 2016;59(4):651-72.

23. Herrera N, Gómez G. Sedentarismo, obesidad y cáncer de mama: factores de riesgo para una vía en común. *Rev Esp Méd Quir* 2014;19:251-257.
24. Amin M, Edge S, Greene F. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. New York: Springer; 2017.
25. Varma S, Ozerdem U, Hoda SA. Complexities and challenges in the pathologic assessment of size (T) of invasive breast carcinoma. *Adv Anat Pathol*. November 2014;21(6):420-32.
26. Allison K, Brogi E, Ellis I, Fox S, Morris E, Sahin A. *Breast Tumours*. 5th edition. Lion: IARC; 2019. (WHO Classification of Tumours).
27. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast*.
28. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. November 1991;19(5):403-10.
29. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *J Clin Oncol*. July 2008;26(19):3153-8.
30. Aleskandarany MA, Sonbul SN, Mukherjee A, Rakha EA. Molecular Mechanisms Underlying Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer. *Pathobiology*. August 2015;82(3-4):113-23.
31. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer*. August 2012;118(15):3670-80.
32. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. January 2010;28(1):105-13.
33. Ruffell B, DeNardo DG, Affara NI, Coussens LM. Lymphocytes in cancer development: polarization towards pro-tumor immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. February 2010;21(1):3-10.

BIBLIOGRAFÍA

34. Zamarron BF, Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci.* 2011;7(5):651-8.
35. Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N, Bachelot T, Goddard-Leon S, Arfi V, et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer Res.* March 2009;69(5):2000-9.
36. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* September 2014;32(27):2959-66.
37. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* December 2010;46(18):3219-32.
38. Shah C, Hobbs BP, Vicini F, Al-Hilli Z, Manyam BV, Verma V, et al. The Diminishing Impact of Margin Definitions and Width on Local Recurrence Rates following Breast-Conserving Therapy for Early-Stage Invasive Cancer: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* November 2020;27(12):4628-36.
39. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* November 2016;23(12):3811-21.
40. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* November 2016;34(33):4040-6.
41. Pilewskie M, Ho A, Orell E, Stempel M, Chen Y, Eaton A, et al. Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* April 2014;21(4):1209-14.

42. Braunstein LZ, Brock JE, Chen YH, Truong L, Russo AL, Arvold ND, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: local recurrence after breast-conserving therapy by subtype approximation and surgical margin. *Breast Cancer Res Treat.* January 2015;149(2):555-64.
43. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res BCR.* 2007;9(1):R6.
44. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* July 2010;134(7):e48-72.
45. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* March 2016;34(9):927-35.
46. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat.* July 1999;56(1):67-78.
47. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* February 2014;110(3):565-72.
48. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* January 2020;3(1):e1918160.
49. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* October 1996;14(10):2738-46.
50. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* August 2011;378(9793):771-84.

BIBLIOGRAFÍA

51. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* January 2014;106(1):djt319.
52. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* August 2011;22(8):1755-62.
53. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* April 2011;17(7):1867-74.
54. Elebro K, Borgquist S, Simonsson M, Markkula A, Jirström K, Ingvar C, et al. Combined Androgen and Estrogen Receptor Status in Breast Cancer: Treatment Prediction and Prognosis in a Population-Based Prospective Cohort. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* August 2015;21(16):3640-50.
55. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* May 1989;244(4905):707-12.
56. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* January 1987;235(4785):177-82.
57. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* November 2018;142(11):1364-82.
58. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* February 2010;11(2):174-83.
59. Polley MYC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst.* December 2013;105(24):1897-906.
60. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*

- Off J Eur Soc Med Oncol. August 2015;26(8):1533-46.
61. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. May 2007;96(10):1504-13.
 62. Sueta A, Yamamoto Y, Hayashi M, Yamamoto S, Inao T, Ibusuki M, et al. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: is it equally useful across tumor subtypes? *Surgery*. May 2014;155(5):927-35.
 63. Ohno S, Chow LWC, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, et al. Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil–epirubicin–cyclophosphamide (FEC) in early-stage breast cancer: exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. November 2013;142(1):69-80.
 64. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. March 1979;278(5701):261-3.
 65. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, Bergh J, Klaar S, Eyfjord J, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. February 2006;12(4):1157-67.
 66. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. October 2012;490(7418):61-70.
 67. Silwal-Pandit L, Vollan HKM, Chin SF, Rueda OM, McKinney S, Osako T, et al. TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. July 2014;20(13):3569-80.
 68. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. June 2016;534(7605):47-54.
 69. Peng L, Xu T, Long T, Zuo H. Association Between BRCA Status and P53 Status in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. June 2016;22:1939-45.

BIBLIOGRAFÍA

70. Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Res Treat.* July 2018;170(2):213-9.
71. Schütz F, Stefanovic S, Mayer L, von Au A, Domschke C, Sohn C. PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017;40(5):294-7.
72. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget.* March 2015;6(7):5449-64.
73. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* August 2014;25(8):1544-50.
74. Soliman H, Khalil F, Antonia S. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells. *PloS One.* 2014;9(2):e88557.
75. Moumen M, Chiche A, Cagnet S, Petit V, Raymond K, Faraldo MM, et al. The mammary myoepithelial cell. *Int J Dev Biol.* 2011;55(7-9):763-71.
76. Polyak K, Hu M. Do myoepithelial cells hold the key for breast tumor progression? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* July 2005;10(3):231-47.
77. Sopel M. The myoepithelial cell: its role in normal mammary glands and breast cancer. *Folia Morphol.* February 2010;69(1):1-14.
78. Russell TD, Jindal S, Agunbiade S, Gao D, Troxell M, Borges VF, et al. Myoepithelial cell differentiation markers in ductal carcinoma in situ progression. *Am J Pathol.* November 2015;185(11):3076-89.
79. Sirka OK, Shamir ER, Ewald AJ. Myoepithelial cells are a dynamic barrier to epithelial dissemination. *J Cell Biol.* October 2018;217(10):3368-81.
80. Pandey PR, Saidou J, Watabe K. Role of myoepithelial cells in breast tumor progression. *Front Biosci J Virtual Libr.* January 2010;15:226-36.
81. Ruiz-Delgadillo I, Ortiz-Hidalgo C. ¿Son las células mioepiteliales las responsables del carcinoma mamario invasor? Estructura y características inmunohistoquímicas generales de las células mioepiteliales y su interrelación en el carcinoma de la glándula mamaria.

- Patología Revista Latinoamericana. Julio 2018;56(3):216-28.
82. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de Práctica Clínica en Senología, 2019. 4ª Edición.
 83. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. April 2010;28(10):1684-91.
 84. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. September 2015;26 Suppl 5:v8-30.
 85. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bégin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. February 2004;64(3):830-5.
 86. Jankowitz RC, Cooper K, Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, Li H, et al. Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*. October 2011;13(5):R98.
 87. Tian S, Roepman P, Van't Veer LJ, Bernardis R, de Snoo F, Glas AM. Biological functions of the genes in the mammaprint breast cancer profile reflect the hallmarks of cancer. *Biomark Insights*. November 2010;5:129-38.
 88. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. August 2017;35(24):2838-47.
 89. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. December 2004;351(27):2817-26.
 90. Cobleigh MA, Tabesh B, Bitterman P, Baker J, Cronin M, Liu ML, et al. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. December 2005;11(24 Pt 1):8623-31.

BIBLIOGRAFÍA

91. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. April 2016;34(10):1134-50.
92. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. November 1993;6(6):660-2.
93. Chen H, Wu K, Wang M, Wang F, Zhang M, Zhang P. Invasive micropapillary carcinoma of the breast has a better long-term survival than invasive ductal carcinoma of the breast in spite of its aggressive clinical presentations: a comparison based on large population database and case-control analysis. *Cancer Med*. December 2017;6(12):2775-86.
94. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol*. December 1999;30(12):1459-63.
95. Liu Y, Huang X, Bi R, Yang W, Shao Z. Similar Prognoses for Invasive Micropapillary Breast Carcinoma and Pure Invasive Ductal Carcinoma: A Retrospectively Matched Cohort Study in China. Metzke K, editor. *PLoS ONE*. September 2014;9(9):e106564.
96. Guo X, Chen L, Lang R, Fan Y, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: association of pathologic features with lymph node metastasis. *Am J Clin Pathol*. November 2006;126(5):740-6.
97. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology*. January 2004;44(1):18-23.
98. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol*. June 2001;32(6):583-9.
99. Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press: 2003. 250pp. ISBN 92 832 2412 4. *Breast Cancer Res*. June 2004;6(3):133.
100. Marchiò C, Pietribiasi F, Castiglione R, Fusco N, Sapino A. "Giants in a Microcosm". *Int J Surg Pathol*. December 2015;23(8):654-5.

101. Vingiani A, Maisonneuve P, Dell'orto P, Farante G, Rotmensz N, Lissidini G, et al. The clinical relevance of micropapillary carcinoma of the breast: a case-control study. *Histopathology*. August 2013;63(2):217-24.
102. Li W, Han Y, Wang C, Guo X, Shen B, Liu F, et al. Precise pathologic diagnosis and individualized treatment improve the outcomes of invasive micropapillary carcinoma of the breast: a 12-year prospective clinical study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2018;31(6):956-64.
103. Tang SL, Yang JQ, Du ZG, Tan QW, Zhou YT, Zhang D, et al. Clinicopathologic study of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncotarget*. June 2017;8(26):42455-65.
104. Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, Rodriguez AA, Bass BL, Chang JC, et al. Population-based comparison of prognostic factors in invasive micropapillary and invasive ductal carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. July 2014;111(3):619-22.
105. Tresserra F, Grases PJ, Fábregas R, Fernández-Cid A, Dexeus S. Invasive micropapillary carcinoma. Distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20(3):205-8.
106. Gokce H, Durak MG, Akin MM, Canda T, Balci P, Ellidokuz H, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 103 cases of an unusual and highly aggressive variant of breast carcinoma. *Breast J*. August 2013;19(4):374-81.
107. Yu JI, Choi DH, Huh SJ, Cho EY, Kim K, Chie EK, et al. Differences in Prognostic Factors and Failure Patterns Between Invasive Micropapillary Carcinoma and Carcinoma With Micropapillary Component Versus Invasive Ductal Carcinoma of the Breast: Retrospective Multicenter Case-Control Study (KROG 13-06). *Clin Breast Cancer*. October 2015;15(5):353-361.e1-2.
108. Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, Rodriguez AA, Bass BL, Chang JC, et al. Prognostic markers for invasive micropapillary carcinoma of the breast: a population-based analysis. *Clin Breast Cancer*. April 2013;13(2):133-9.
109. Marchiò C, Irvani M, Natrajan R, Lambros MB, Geyer FC, Savage K, et al. Mixed micropapillary–ductal carcinomas of the breast: a genomic and immunohistochemical analysis of morphologically distinct components. *J Pathol*. 2009;218(3):301-15.

BIBLIOGRAFÍA

110. Wu Y, Zhang N, Yang Q. The prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared with invasive ductal carcinoma in the breast: a meta-analysis. *BMC Cancer*. November 2017;17(1):839.
111. Badyal RK, Bal A, Das A, Singh G. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: Immunophenotypic Analysis and Role of Cell Adhesion Molecules (CD44 and E-Cadherin) in Nodal Metastasis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. March 2016;24(3):151-8.
112. Yamaguchi R, Tanaka M, Kondo K, Yokoyama T, Kaneko Y, Yamaguchi M, et al. Characteristic morphology of invasive micropapillary carcinoma of the breast: an immunohistochemical analysis. *Jpn J Clin Oncol*. August 2010;40(8):781-7.
113. Lepe M, Kalife ET, Ou J, Quddus MR, Singh K. 'Inside-out' p120 immunostaining pattern in invasive micropapillary carcinoma of the breast; additional unequivocal evidence of reversed polarity. *Histopathology*. 2017;70(5):832-4.
114. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol*. June 2004;121(6):857-66.
115. Nassar H, Wallis T, Andea A, Dey J, Adsay V, Visscher D. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. September 2001;14(9):836-41.
116. Shi WB, Yang LJ, Hu X, Zhou J, Zhang Q, Shao ZM. Clinico-Pathological Features and Prognosis of Invasive Micropapillary Carcinoma Compared to Invasive Ductal Carcinoma: A Population-Based Study from China. Coleman WB, editor. *PLoS ONE*. June 2014;9(6):e101390.
117. Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, Bryant BR, Albuquerque A, Grases P, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. May 1999;12(5):499-504.
118. De la Cruz C, Moriya T, Endoh M, Watanabe M, Takeyama J, Yang M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological and immunohistochemical study. *Pathol Int*. February 2004;54(2):90-6.

119. Alsharif S, Daghistani R, Kamberoğlu EA, Omeroglu A, Meterissian S, Mesurolle B. Mammographic, sonographic and MR imaging features of invasive micropapillary breast cancer. *Eur J Radiol*. August 2014;83(8):1375-80.
120. Chen H liang, Ding A. Comparison of invasive micropapillary and triple negative invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Edinb Scotl*. December 2015;24(6):723-31.
121. Yoon GY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Chae EY, Choi WJ. Comparison of invasive micropapillary and invasive ductal carcinoma of the breast: a matched cohort study. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. November 2019;60(11):1405-13.
122. Ye F, Yu P, Li N, Yang A, Xie X, Tang H, et al. Prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared with invasive ductal carcinoma in breast: A meta-analysis of PSM studies. *Breast Edinb Scotl*. June 2020;51:11-20.
123. Yu JI, Choi DH, Park W, Huh SJ, Cho EY, Lim YH, et al. Differences in prognostic factors and patterns of failure between invasive micropapillary carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast: matched case-control study. *Breast Edinb Scotl*. June 2010;19(3):231-7.
124. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Oxford: Wiley Blackwell; 2017. (Union for International Cancer Control).
125. López-Menéndez Arqueros M. *Carcinoma Micropapilar Infiltrante de Mama. Variable histológica de factor pronóstico (Tesis Doctoral)*. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, y Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona 2008.
126. Fitzgibbons P, Bose S, Chen Y, Connolly J, De baca M, Edgerton M. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast*. College of American Pathologists (CAP). 2018;1-32.
127. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. May 2020;144(5):545-63.

BIBLIOGRAFÍA

128. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med*. November 2018;142(11):1364-82.
129. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43.
130. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. July 2021;113(7):808-19.
131. Ye F, Yu P, Li N, Yang A, Xie X, Tang H, et al. Prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared with invasive ductal carcinoma in breast: A meta-analysis of PSM studies. *The Breast*. June 2020;51:11-20.
132. Acs G, Esposito NN, Rakosy Z, Laronga C, Zhang PJ. Invasive ductal carcinomas of the breast showing partial reversed cell polarity are associated with lymphatic tumor spread and may represent part of a spectrum of invasive micropapillary carcinoma. *Am J Surg Pathol*. November 2010;34(11):1637-46.
133. Chen L, Fan Y, Lang R gang, Guo X jing, Sun Y lan, Cui L fang, et al. Breast carcinoma with micropapillary features: clinicopathologic study and long-term follow-up of 100 cases. *Int J Surg Pathol*. April 2008;16(2):155-63.
134. Nenuil R. [A revolution postponed indefinitely.WHO classification of tumors of the breast 2012: the main changes compared to the 3rd edition (2003)]. *Cesk Patol*. 2015;51(1):23-5.
135. Lewis GD, Xing Y, Haque W, Patel T, Schwartz M, Chen A, et al. Prognosis of lymphotropic invasive micropapillary breast carcinoma analyzed by using data from the National Cancer Database. *Cancer Commun Lond Engl*. 2019;39(1):60.
136. Kim MJ, Gong G, Joo HJ, Ahn SH, Ro JY. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma component. *Arch Pathol Lab Med*. October 2005;129(10):1277-82.

137. Mercogliano MF, Inurrigarro G, De Martino M, Venturutti L, Rivas MA, Cordo-Russo R, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast overexpresses MUC4 and is associated with poor outcome to adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *BMC Cancer*. 28 de 2017;17(1):895.
138. Günhan-Bilgen I. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: Clinical, Mammographic, and Sonographic Findings with Histopathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol*. October 2002;179(4):927-31.
139. Jones KN, Guimaraes LS, Reynolds CA, Ghosh K, Degnim AC, Glazebrook KN. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: imaging features with clinical and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. March 2013;200(3):689-95.
140. Han CH, Yao WG, He J, Gao ZB, Hu HJ. MRI and the pathology of breast invasive micropapillary carcinoma. *Oncol Lett*. September 2020;20(3):2811-9.
141. Kamitani K, Kamitani T, Ono M, Toyoshima S, Mitsuyama S. Ultrasonographic findings of invasive micropapillary carcinoma of the breast: correlation between internal echogenicity and histological findings. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. October 2012;19(4):349-52.
142. Adrada B, Arribas E, Gilcrease M, Yang WT. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: mammographic, sonographic, and MRI features. *AJR Am J Roentgenol*. July 2009;193(1):W58-63.
143. Ye FG, Xia C, Ma D, Lin PY, Hu X, Shao ZM. Nomogram for predicting preoperative lymph node involvement in patients with invasive micropapillary carcinoma of breast: a SEER population-based study. *BMC Cancer*. November 2018;18(1):1085.
144. Hao S, Zhao YY, Peng JJ, Ren F, Yang WT, Yu KD, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast had no difference in prognosis compared with invasive ductal carcinoma: a propensity-matched analysis. *Sci Rep*. January 2019;9:286.
145. Kuroda H, Sakamoto G, Ohnisi K, Itoyama S. Overexpression of Her2/neu, estrogen and progesterone receptors in invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2004;11(3):301-6.
146. Luna-Moré S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract*. August 1994;190(7):668-74.

BIBLIOGRAFÍA

147. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47.
148. Luna-Moré S, Casquero S, Pérez-Mellado A, Rius F, Weill B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 54. *Pathol - Res Pract.* January 2000;196(1):35-9.
149. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive Lobular vs. Ductal Breast Cancer: A Stage-Matched Comparison of Outcomes. *Ann Surg Oncol.* July 2010;17(7):1862-9.
150. Wang XX, Liu BB, Wu X, Su D, Zhu Z, Fu L. Loss of Leucine Zipper Putative Tumor Suppressor 1 (LZTS1) Expression Contributes to Lymph Node Metastasis of Breast Invasive Micropapillary Carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(4):1021-6.
151. Simonetti S, Terracciano L, Zlobec I, Kilic E, Stasio L, Quarto M, et al. Immunophenotyping analysis in invasive micropapillary carcinoma of the breast: Role of CD24 and CD44 isoforms expression. *The Breast.* April 2012;21(2):165-70.
152. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and Prognostic Relevance of Uptake Level using 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Fusion Imaging (18F-FDG PET/CT) in Primary Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* March 2008;38(4):250-8.
153. Umeda T, Ishida M, Murata S, Mori T, Kawai Y, Itoi N, et al. Immunohistochemical analyses of CD44 variant isoforms in invasive micropapillary carcinoma of the breast: comparison with a concurrent conventional invasive carcinoma of no special type component. *Breast Cancer.* November 2016;23(6):869-75.
154. Kaya C, Uçak R, Bozkurt E, Ömeroğlu S, Kartal K, Yazıcı P, et al. The Impact of Micropapillary Component Ratio on the Prognosis of Patients With Invasive Micropapillary Breast Carcinoma. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res.* January 2020;33(1):31-9.
155. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* February 2016;293(2):247-69.
156. Hua B, Lu X, Xiao WZ, Yang X, He SR, Wang Z. [Comparison of prognosis between invasive micropapillary carcinoma and invasive ductal carcinoma of breast: a single center, retrospective case-control study]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* January 2018;56(1):56-60.

