



Universitat Autònoma de Barcelona
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado en Medicina Interna

Implicaciones clínicas y factores predictivo-pronósticos de la quimioterapia primaria en el cáncer de mama localmente avanzado

Luis Antonio Fernández Morales

Tesis doctoral

Directores:

Dr. Miquel Angel Seguí Palmer

Prof. Ferrán Segura Porta

Sabadell, octubre de 2015

© 2015 Luis A. Fernández-Morales

© 2015 Universitat Autònoma de Barcelona

Diagramación e ilustraciones:

Ilustración Médica

www.ilustracionmedica.es

**D. FERRÁN SEGURA PORTA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

CERTIFICA QUE

El trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por DON LUIS ANTONIO FERNÁNDEZ MORALES, titulado “**IMPLICACIONES CLÍNICAS Y FACTORES PREDICTIVO-PRONÓSTICOS DE LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA EN EL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO**”, reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el Tribunal correspondiente y así optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste, firmo la siguiente certificación en Sabadell a nueve de octubre de 2015.

**D. MIQUEL ANGEL SEGUÍ PALMER, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE BARCELONA**

CERTIFICA QUE

El trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por DON LUIS ANTONIO FERNÁNDEZ MORALES, titulado “**IMPLICACIONES CLÍNICAS Y FACTORES PREDICTIVO-PRONÓSTICOS DE LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA EN EL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO**”, reúne los méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el Tribunal correspondiente y así optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste, firmo la siguiente certificación en Sabadell a nueve de octubre de 2015.

A mi mujer, Luisa
A mis hijos, María Luisa y Luis Gabriel
A mis padres, Rosario y Luis
A mis hermanos

Agradecimientos

Mis más sinceros agradecimientos a:

Al Dr. Miquel Angel Seguí Palmer, Director de la presente tesis y al Dr. Eugeni Saigí Grau, Jefe del Servicio de Oncología Médica del Parc Taulí Sabadell Hospital Universitario, que me abrieron sus puertas cuando inicié mis primeros pasos dentro de la Oncología Médica, y que me han guiado durante todos estos años con invaluable aportaciones científicas y personales. A mis demás compañeros del Servicio de Oncología Médica, que me han acompañado durante esta travesía.

Al Profesor Ferrán Segura Porta, co-Director de la misma. A todos aquellos que han hecho posible en mayor o menor medida la realización de esta tesis, especialmente a todos mis compañeros de la Unidad de Patología Mamaria del Parc Taulí Sabadell Hospital Universitario.

A nuestros pacientes, grandes luchadores, que siempre tienen algo que enseñarnos.

Abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BAG	biopsia con aguja gruesa
CDI	carcinoma ductal infiltrante
CLI	carcinoma lobular infiltrante
CMLA	cáncer de mama localmente avanzado
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
ErbB	oncogen B de eritroblastosis
EV	endovenoso
HER	<i>human epidermal growth factor receptor</i>
IC	intervalo de confianza
ILP	intervalo libre de progresión
NOS	<i>not otherwise specified</i>
NRc	no respuesta clínica
NRp	no respuesta histológica
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
OR	<i>odd ratio</i>
PAAF	punción-aspiración con aguja fina
PET	tomografía por emisión de positrones
RCc	respuesta clínica completa
RCp	respuesta histológica completa
RPc	respuesta clínica parcial
RPp	respuesta histológica parcial
RE	receptores de estrógenos
RMN	resonancia magnética nuclear
RP	receptores de progesterona
⁹⁹Tc-MIBI	tecnecio-metoxi-isobutil-isonitrilo
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>

Índice de contenidos

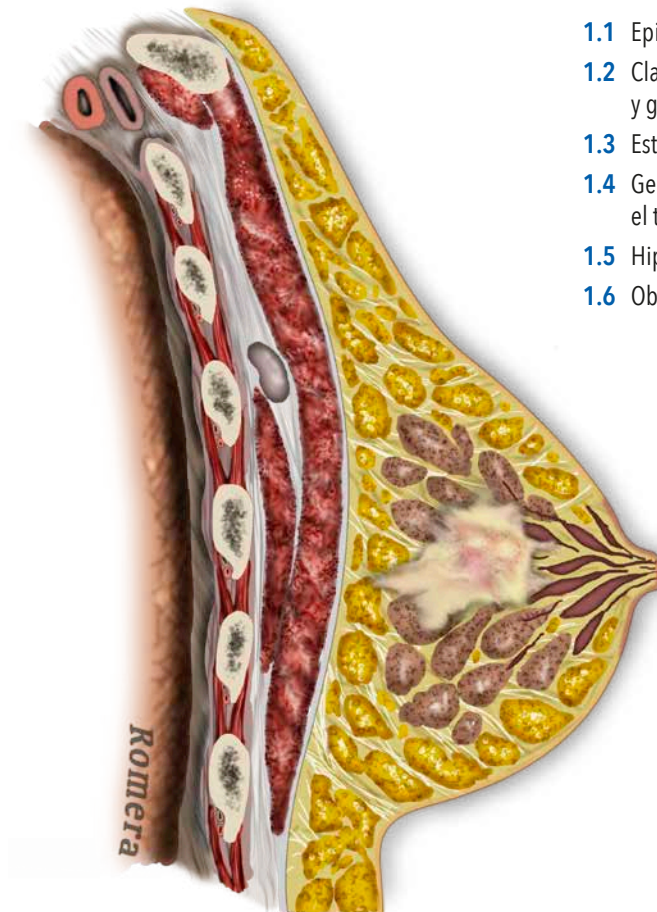
1. Introducción	1
1.1 Epidemiología y factores de riesgo	3
1.1.1 Epidemiología	3
1.1.2 Factores de riesgo	4
1.1.2.1 Factores genéticos y familiares	4
1.1.2.2 Factores hormonales	4
1.1.2.3 Factores dietéticos	5
1.1.2.4 Enfermedad benigna de la mama	6
1.1.2.5 Factores ambientales	6
1.2 Clasificación histológica, características clínicas y genéticas	7
1.3 Estadificación y factores pronósticos	15
1.4 Diagnóstico y tratamiento del carcinoma de mama	21
1.4.1 Cáncer de mama localmente avanzado:	24
1.5 Hipótesis	31
1.6 Objetivos	33
2. Población y Métodos	35
2.1 Población y métodos	37
2.1.1 Selección de pacientes	37
2.1.2 Respuesta al tratamiento	37
2.1.3 Análisis estadístico	38
3. Resultados	39
3.1 Características demográficas y clínicas	41
3.2 Respuesta clínica a quimioterapia primaria	51
3.3 Respuesta histológica a quimioterapia primaria	59
3.4 Respuesta clínica e histológica según pruebas de imagen	65

3.5 Análisis de supervivencia	69
3.5.1 Supervivencia global	70
3.5.2 Supervivencia cáncer de mama específica	70
3.5.3 Intervalo libre de progresión	72
3.5.4 Intervalo libre de enfermedad	74
3.5.5 Edad y supervivencia	75
3.5.6 Menopausia y supervivencia	76
3.5.7 Tipo histológico y supervivencia	78
3.5.8 Grado histológico y supervivencia	80
3.5.9 Receptores hormonales y supervivencia	81
3.5.9.1 Receptor de estrógeno y supervivencia	81
3.5.9.2 Receptor de progesterona y supervivencia	82
3.5.9.3 Receptores hormonales agrupados y supervivencia	84
3.5.10 Expresión HER-2/neu y supervivencia	87
3.5.11 Expresión p53 y supervivencia	89
3.5.12 Expresión Ki67 y supervivencia	91
3.5.13 Receptores hormonales y HER-2/neu agrupados y supervivencia	92
3.5.13.1 RE+RP+HER2- y supervivencia	92
3.5.13.2 RE-RP-HER2- y supervivencia	93
3.5.13.3 RE+RP+HER2+ y supervivencia	95
3.5.13.4 RE-RP-HER2+ y supervivencia	98
3.5.14 Posible subgrupo molecular y supervivencia	99
3.5.15 Respuesta completa histológica y supervivencia	101
3.5.16 Respuesta patológica axilar y supervivencia	102
3.5.17 Respuesta según RMN de mamas y supervivencia	104
3.6 Impacto predictivo y pronóstico de las características estudiadas	107
4. Discusión	113
4.1 Discusión	115
5. Conclusiones	121
5.1 Conclusiones	123
Referencias bibliográficas	125
Anexo	135
"Analysis of the Pathologic Response to Primary Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Grouped According to Estrogen Receptor, Progesterone Receptor and HER2 Status"	135

**Implicaciones clínicas y factores predictivo-
pronósticos de la quimioterapia primaria en el
cáncer de mama localmente avanzado**

1

Introducción



- 1.1 Epidemiología y factores de riesgo
- 1.2 Clasificación histológica, características clínicas y genéticas del carcinoma invasivo de mama
- 1.3 Estadificación y factores pronósticos
- 1.4 Generalidades sobre el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma de mama
- 1.5 Hipótesis
- 1.6 Objetivos

1.1

Introducción Epidemiología y factores de riesgo

1.1.1 Epidemiología

El cáncer de mama se considera un importante problema de salud pública en el mundo occidental. Es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de los países desarrollados. Se calcula que en Europa se diagnostican unos 130.000 casos al año. Un 20-25% de todos los cánceres de las mujeres. Es la causa de mayor mortalidad general y por cáncer entre las mujeres de 35 a 55 años en países occidentales. Su incidencia va aumentando cada día de forma alarmante desde los años cincuenta.¹

La incidencia del carcinoma invasivo se ha incrementado a una tasa de 4% por año entre 1980 y 1987, y 0,5% por año entre 1987 y 1998. Este dramático incremento se atribuye en parte a cambios en los patrones reproductivos como menarquia más temprana, retraso en el inicio de la maternidad y reducción de la natalidad. También se atribuye al incremento de la mamografía de despistaje, la cual detecta mayor número de carcinomas *in situ* y tumores invasivos de pequeño tamaño (<2,0 cm). Mientras la tasa de incidencia de tumores invasivos mayores de tres centímetros ha disminuido un 27%, la incidencia de tumores menores de 2 cm y carcinomas *in situ* se han duplicado y sextuplicado, respectivamente.² Sin embargo desde el comienzo de los noventa, los estudios poblacionales han demostrado que la incidencia del cáncer invasivo de mama se está estabilizando aunque los tumores *in situ* siguen en aumento.³

Igualmente las mejoras en los programas de despistajes y los avances en el tratamiento de la enfermedad temprana están determinando una mejoría significativa de las tasas de mortalidad por esta enfermedad en Estados Unidos,⁴ con una tendencia similar en Europa. Como agradable consecuencia, sólo en Estados Unidos hay en la actualidad más de dos millones de supervivientes de cáncer de mama, millones más en todo el mundo, y la mayoría de las mujeres que se tratan hoy en día de un cáncer de mama sobrevivirán a largo plazo.⁵

En España cada año se diagnostican 22.000 casos nuevos de cáncer de mama. Constituye el cáncer más frecuente en mujeres y la primera causa de mortalidad por cáncer en el sexo femenino.⁶ Al igual que lo observado en otros países occidentales existe una tendencia descendente en la mortalidad por cáncer, que se atribuye al diagnóstico precoz y la mejora de los tratamientos.

1.1.2 Factores de riesgo

Se han identificado numerosos factores de riesgo que se asocian a una mayor probabilidad de padecer cáncer de mama. Estos pueden agruparse bajo los encabezamientos generales de factores genéticos y familiares, factores hormonales, factores dietéticos, enfermedad benigna de la mama y factores ambientales.

A pesar del reconocimiento de estos factores de riesgo, alrededor del 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables, aparte de ser mujeres y envejecer.⁷

1.1.2.1 Factores genéticos y familiares

Hasta un 10% de los cánceres de mama en los países industrializados son debidos a una predisposición genética. La identificación de los genes supresores de tumores BRCA-1⁸ y BRCA-2⁹, que cuando experimentan una mutación se asocian a un muy elevado riesgo de desarrollar cáncer de mama, han ofrecido nuevos horizontes para el entendimiento de la genética del cáncer de mama. La posibilidad de una mutación tanto en el gen BRCA-1 como BRCA-2 debe ser considerada cuando se diagnostica un cáncer de mama a edad temprana (< 30 años), cuando existen en una misma familia tres o más casos, cuando exista historia de otras neoplasias en una misma familia (especialmente cáncer de ovario), o cualquier combinación de estos factores. Los genes de susceptibilidad al cáncer de mama se transmiten de forma autosómica dominante. Las mutaciones en el gen BRCA-1 están asociadas con un riesgo de 50 a 85% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida, con una predisposición particular a presentar la enfermedad a edades tempranas.¹⁰ El riesgo de desarrollar cáncer de ovario también es elevado aunque no en la misma cuantía que para el cáncer de mama. En la población general se estima que entre 1 de cada 500 y 1 de cada 800 individuos son portadores de la mutación del BRCA-1. Las mutaciones del gen BRCA-2 son menos frecuentes.¹¹ En este momento no hay información suficiente para responder algunas preguntas importantes sobre mutaciones del BRCA-1. El BRCA-1 es un gen grande y todavía no es seguro que todas las mutaciones supongan el mismo riesgo. Se desconoce en qué manera el riesgo de cáncer de mama puede ser modificado por otros genes, factores hormonales, o exposiciones ambientales. Mujeres con cáncer de mama asociado a mutaciones del BRCA-1 tienen en gran proporción tumores de alto grado histológico, receptores hormonales negativos, aunque no está claro si el pronóstico es diferente en comparación con pacientes con cáncer de mama esporádico.¹²

El cáncer de mama se observa también formando parte de otros síndromes familiares, como el síndrome de Li-Fraumeni,¹³ el síndrome de Cowden,¹⁴ el síndrome de Muir¹⁵ y la ataxia telangiectasia.¹⁶

1.1.2.2 Factores hormonales

La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad, duplicándose cada 10 años hasta la menopausia, cuando la tasa de incremento disminuye de forma importante. Comparado con el cáncer de pulmón, la incidencia del cáncer de mama es más alta a edades más jóvenes. Aunque la incidencia absoluta específica por edad es mayor en mujeres post menopáusicas que en pre menopáusicas, el llamativo enlentecimiento de la velocidad de aumento de la curva de incidencia específica por edad indica que la actividad ovárica desempeña un papel importante en las causas del cáncer de mama. Las mujeres que presentan edades precoces de sus primeras menstruaciones o menopausias tardías, tienen un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama. Mujeres con menopausia natural después de los 55 años de edad tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama comparadas con mujeres cuya menopausia natural se haya

presentado antes de los 45 años de edad. En el otro extremo, mujeres que han sido sometidas a ooforectomías antes de los 35 años de edad tienen sólo un 40% de riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con mujeres con menopausias naturales.¹⁷

La paridad y la edad del primer embarazo son otros factores que influyen en el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que las mujeres que han tenido hijos, con un riesgo relativo aproximado de 1,4.¹⁸ El efecto del embarazo a término sobre el riesgo de cáncer de mama varía con la edad del primer embarazo, presentando las mujeres cuyo embarazo a término tuvo lugar después de los 30 años un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de cáncer de mama, en comparación con las mujeres que tienen un embarazo a término antes de los 20 años de edad.^{17,19} Los estudios acerca de los efectos de la lactancia sobre el riesgo de cáncer de mama han ofrecido resultados variables, pero estudios recientes han señalado que una duración prolongada de la lactancia reduce el riesgo de cáncer de mama en la mujer pre menopáusica.^{20,21} El efecto de las hormonas exógenas, en forma de tratamiento hormonal sustitutivo y de anticonceptivos orales, sobre el riesgo de cáncer de mama ha sido ampliamente estudiado. Meta análisis sobre el efecto del tratamiento sustitutivo hormonal con estrógenos muestran pequeños aumentos del riesgo, pero estadísticamente significativos (riesgos relativos; 1.02 a 1.35) para las consumidoras.^{22,23} En estos estudios parece que el riesgo aumenta con la duración del uso de estrógenos. Con respecto a los anticonceptivos orales no hay pruebas convincentes de un mayor riesgo de cáncer de mama, aunque algunos estudios indican que se observa un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres jóvenes (menores de 35 años) que utilizan anticonceptivos orales²⁴ y que este riesgo puede estar relacionado con la duración de su utilización.

1.1.2.3 Factores dietéticos

Una posible relación entre el cáncer de mama y la dieta ha sido sugerida por la enorme variación de las tasas de incidencia de cáncer de mama a nivel internacional. El consumo de grasa per cápita nacional está relacionado con la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. Estudios realizados en emigrantes han señalado que estas diferencias no se deben exclusivamente a factores genéticos. Se comprobó que las mujeres japonesas que emigran a Estados Unidos y la primera generación de japonesas nacidas en Norteamérica tienen una incidencia de cáncer de mama casi igual a la de las mujeres blancas de la misma zona, y mucho más elevada que las mujeres que viven en Japón.²⁵ En el mayor estudio sobre el efecto de la grasa de la dieta en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, 89.538 enfermeras entre 34 y 59 años fueron analizadas de forma prospectiva, no encontrándose relación entre riesgo de cáncer de mama e ingestión de grasas totales.²⁶ Por tanto, dentro del margen de ingestión de grasa observado en las sociedades occidentales, no parece haber asociación entre riesgo de cáncer de mama e ingestión de grasas en adultos. Sin embargo, esto no descarta un efecto de la ingestión de grasas durante la infancia o la adolescencia.²⁷

La relación entre el balance energético y el cáncer de mama es más consistente. Múltiples estudios han mostrado una asociación positiva entre el peso al nacer y el riesgo de cáncer de mama.^{28,29} Así mismo, el sobrepeso durante la adolescencia está asociado con una incidencia menor de cáncer de mama en la pre menopausia, pero la ganancia de peso después de los 18 años se asocia de forma significativa con un riesgo aumentado de cáncer de mama en la menopausia.³⁰ La protección observada por el sobrepeso en la adolescencia es debida de forma secundaria a la irregularidad de los ciclos menstruales en estas mujeres, sugiriendo que su exposición endógena a estrógenos está disminuida. El incremento del riesgo por el sobrepeso en la edad adulta está explicado por el incremento de los niveles de estrógenos secundario a un incremento de la producción en el tejido adiposo.^{30,31}

El efecto de componentes específicos de la dieta y el riesgo de cáncer de mama también han sido estudiados. Parece que una dieta rica en frutas y vegetales puede disminuir el riesgo de cáncer de mama.³²

1.1.2.4 Enfermedad benigna de la mama

Las lesiones benignas de la mama se clasifican como proliferativas o no proliferativas (tabla 1).³³ La enfermedad no proliferativa no se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama, mientras que las proliferativas sin atipias provocan un pequeño aumento del riesgo (riesgo relativo, 1.5 a 2). La hiperplasia atípica se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer (riesgo relativo, 4 a 5), existiendo una importante interacción entre lesiones atípicas e historia familiar de cáncer de mama. Por ejemplo, una mujer con hiperplasia atípica severa e historia familiar de cáncer de mama presenta un riesgo 11 veces mayor de desarrollar cáncer de mama que las mujeres con enfermedad no proliferativa.³³ El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama en mujeres con una historia familiar positiva e hiperplasia atípica era del 20% a los 15 años, en comparación con el 8% en mujeres con hiperplasia atípica y una historia familiar negativa de carcinoma de mama. Parece que la enfermedad proliferativa de la mama es más frecuente en mujeres con una historia familiar significativa de cáncer de mama que en los controles, resaltando así su importancia como factor de riesgo.³⁴

Tabla 1. Lesiones benignas de la mama

Enfermedades no proliferativas:	Enfermedades proliferativas sin atipias:
Adenosis esclerosante	Hiperplasia lobular
Metaplasia apocrina	Hiperplasia ductal simple.
Quistes	Enfermedades proliferativas con atipias:
Ectasia ductal	Hiperplasia lobular atípica
Fibroadenomas	Hiperplasia ductal atípica
Fibrosis	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> o neoplasia lobulillar
Mastitis periductal	
Metaplasia escamosa	
Hiperplasia con no más de 4 líneas en profundidad.	

1.1.2.5 Factores ambientales

La exposición a radiación ionizante, ya sea secundaria a explosiones nucleares o a métodos diagnósticos y terapéuticos, aumenta el riesgo de cáncer de mama. La exposición a radiación después de los 40 años produce un aumento mínimo del riesgo, mientras que la exposición a edades tempranas lleva consigo el mayor riesgo, existiendo un largo período de latencia para los cánceres de mama inducidos por radiación.

Otros factores ambientales, como la exposición a campos electromagnéticos y a pesticidas organoclorados, pueden elevar el riesgo de cáncer de mama, pero son necesarios nuevos datos antes de llegar a conclusiones finales.³⁵⁻³⁸

Introducción

Clasificación histológica, características clínicas y genéticas

1.2

La clasificación más comúnmente usada para clasificar al carcinoma invasivo de mama los divide en dos tipos: ductal y lobular. Esta clasificación está basada en la creencia que el carcinoma ductal se origina en los conductos y el carcinoma lobular de los conductillos terminales de los lobulillos mamarios. Sin embargo, hoy sabemos que los carcinomas ductales y lobulares se originan ambos de los conductillos terminales de la unidad lobular.

Existen varias clasificaciones histológicas siendo la más utilizada, por ofrecer una visión global de los distintos tipos de tumores mamarios, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (tabla 2).³⁹

El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es el tipo de tumor mamario más frecuente y comprende un 47 a 79% de todos los casos.⁴⁰ Se caracterizan por un importante aumento del estroma fibroso, que da al tumor una consistencia firme o pétreo (carcinoma escirro), con nódulos bastante bien delimitados. A la palpación, pueden estar adheridos a las estructuras vecinas, fijándose a la pared torácica subyacente, deprimiendo la piel o retrayendo el pezón. Histológicamente, el tumor está formado por células del revestimiento de los conductos de aspecto anaplásico que se disponen en cordones, nidos sólidos, túbulos, glándulas, o mezclas de todos estos patrones. Los detalles citológicos de las células tumorales varían desde elementos pequeños con núcleos regulares y moderadamente hiper cromáticos a células enormes, con grandes núcleos irregulares e hiper cromáticos. Es fácil de observar la frecuente infiltración de los espacios perivasculares y perineurales así como la de los vasos sanguíneos y linfáticos (figura 1).^{40,41}

El carcinoma lobular infiltrante (CLI) es una variedad morfológica relativamente delimitada del cáncer mamario que se origina de los conductillos terminales de los lobulillos mamarios. Representa un 2 a 15% de los cánceres de mama, siendo por lo tanto el segundo tipo más frecuente.⁴⁰ El tumor es elástico y mal delimitado, aunque a veces aparece como un típico escirro. Histológicamente está formado por hileras de células tumorales infiltrantes que a veces se disponen de una en una (en “fila india”) y que se hallan laxamente dispersas en la matriz fibrosa. Las células son pequeñas y se tiñen de manera uniforme: tienen un citoplasma relativamente escaso y pleomórfico. También pueden encontrarse nidos sólidos de forma irregular y amplias sábanas que se continúan con el patrón en fila india. Es frecuente que las células tumorales se dispongan en anillos concéntricos alrededor de conductos normales, un patrón prácticamente diagnóstico de carcinoma lobular infiltrante. Sin embargo, muy a menudo es difícil de dife-

Tabla 2. Clasificación histológica según la OMS

Carcinoma no invasivo (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> a. Intraductal b. Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Carcinoma Invasivo (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> a. Carcinoma ductal infiltrante b. Carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal predominante c. Carcinoma ductal infiltrante con enfermedad de Paget asociada d. Carcinoma lobular infiltrante e. Carcinoma mucinoso f. Carcinoma medular g. Carcinoma papilar h. Carcinoma tubular i. Carcinoma adenoide quístico j. Carcinoma secretor (juvenil) k. Carcinoma apocrino l. Carcinoma cribiforme m. Carcinoma con metaplasia <ul style="list-style-type: none"> Tipo escamoso Tipo célula en anillo Tipo cartilaginoso y óseo Tipo mixto n. Carcinoma inflamatorio o. Otros

Enfermedad de Paget del pezón

renciar un carcinoma ductal infiltrante de una neoplasia lobular, y hay también algunas formas mixtas ductales y lobulares. Como se ha mencionado anteriormente, es probable que la mayoría de los carcinomas ductales se originen también en los conductillos terminales (figura 2).⁴¹

Aunque histológicamente distintos entre sí, los carcinomas ductales y lobulares infiltrantes clínicamente exhiben semejanzas y diferencias. Características como localización del tumor, tamaño tumoral, grado de diferenciación y estadio al diagnóstico son similares para ambos tipos.⁴² El CLI frecuentemente se presenta con signos físicos y mamográficos sutiles debido a sus características histológicas *per se* y a la ausencia de reacción de esclerosis tisular. Mamográficamente es más frecuente encontrar masas, densidades asimétricas o distorsiones arquitectónicas como signos predominantes del CLI en comparación con el CDI, mientras que las calcificaciones malignas son menos frecuentes en los CLI.⁴³ El CDI y el CLI son tratados de forma similar, aunque existen controversias en si difieren o no las tasas de supervivencia global.⁴⁴ Sin embargo, la forma de diseminación del CDI y el CLI son claramente diferentes, con diseminación gastrointestinal, peritoneal, retroperitoneal, ginecológica y endocrina, como glándulas suprarrenales y ovarios, bastantes más prevalentes para el CLI.^{45,46}

Estudios recientes están reportando un incremento desproporcionado del CLI en los Estados Unidos de América y en Europa, posiblemente asociado con el incremento del tratamiento hormonal sustitutivo combinado (estrógenos-progestágenos). En Estados Unidos de América

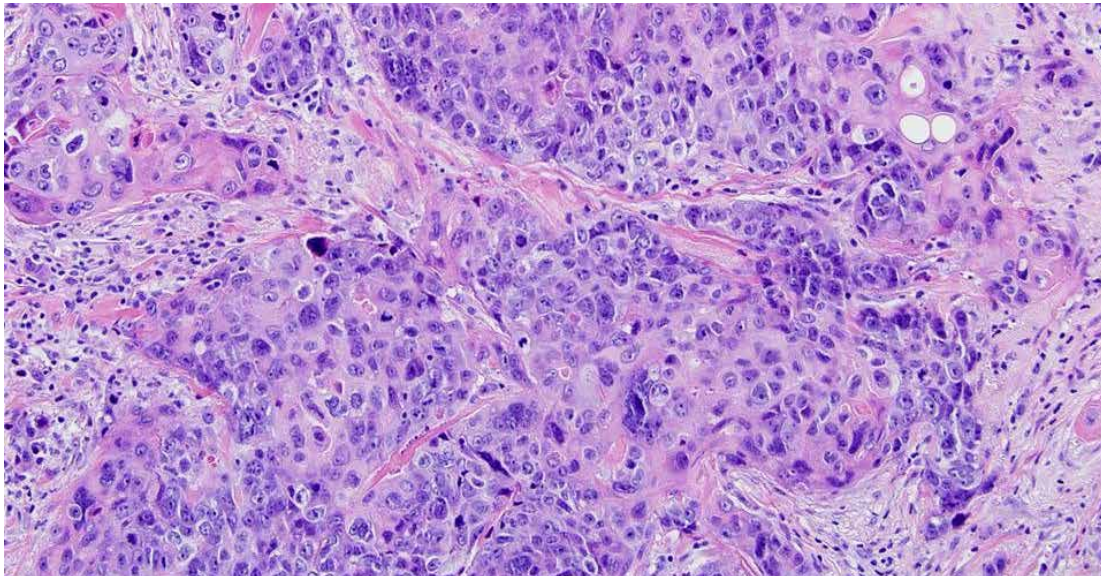


Figura 1. Examen microscópico: carcinoma ductal infiltrante.

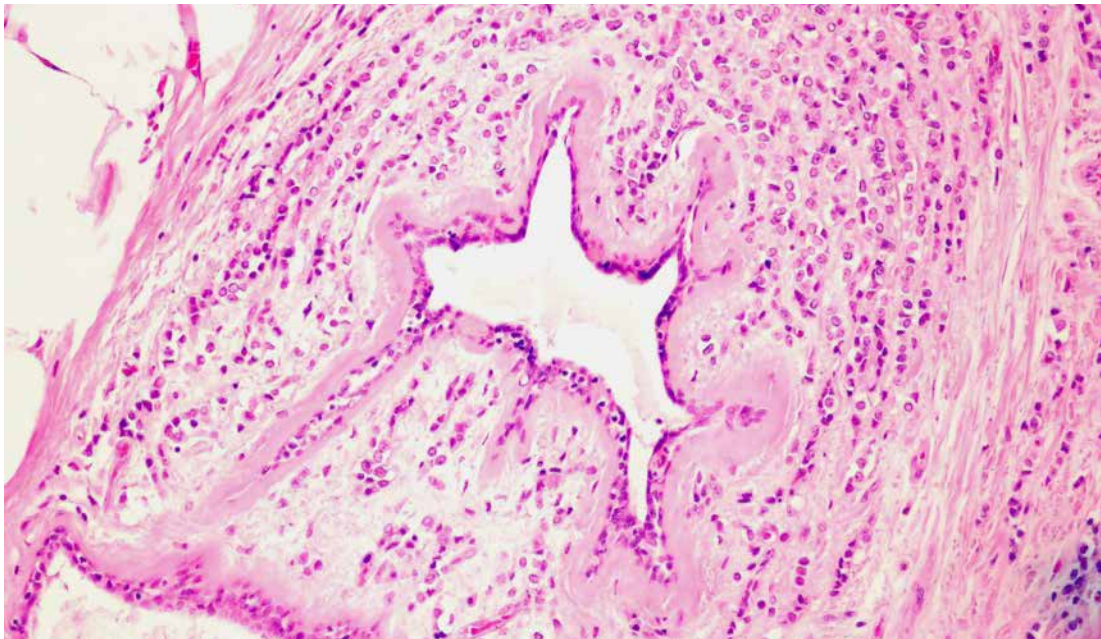


Figura 2. Examen microscópico: carcinoma lobular infiltrante.

las tasas de incidencia del CDI se han mantenido constantes desde 1987 a 1999, mientras que las tasas de incidencia del CLI se han incrementado progresivamente. En Suiza ha habido un crecimiento anual promedio de la incidencia del CDI del 1,2% comparado con un promedio anual de incremento del 14,4% para el CLI durante el período 1976-1999.^{47,48}

A nivel molecular, el CDI y el CLI muestran más diferencias que similitudes. Difieren en el estado de receptores hormonales, siendo un 55-72% de los CDI receptores de estrógenos positivos en comparación a 70-92% receptores de estrógenos positivos para los CLI, y un 33-70% de receptores de progesterona positivos en los CDI en comparación con un 63-67% para los CLI.⁴⁰ Igualmente algunas proteínas de membrana se expresan de forma diferente en el CDI y el CLI, incluyéndose en este grupo a la vimentina, catepsina D, trombopodina, E-cadherina, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), citoqueratina 8, y ciclina A.⁴⁹⁻⁵¹ Adicionalmente, diferentes alteraciones genéticas han sido descritas en el CDI

y el CLI. Genes como el *c-erbB-2* y el *p21* muestran una mayor tasa de amplificación en los CDI que en los CLI.^{52,53} En contraste, la pérdida del cromosoma 16q (donde se localiza el gen de la E-cadherina) es observada más frecuentemente en el CLI que en el CDI, y particularmente más frecuente en el CLI que el CDI pobremente diferenciado.⁵⁴

El gen *c-erbB-2* es un proto-oncogen, que situado en el cromosoma 17, codifica la glicoproteína transmembrana HER-2/neu. Esta proteína pertenece a la familia de receptores EGF (Factor de Crecimiento Epidérmico o *Epidermal Growth Factor*) de la que existen identificados cuatro miembros: ErbB1 (también denominado EGFR o *c-erbB1*), ErbB2 (HER-2, *c-erbB2*), ErbB3 (HER-3, *c-erbB3*) y ErbB4 (HER-4, *c-erbB4*).⁵⁵

Los receptores HER se expresan en las células del epitelio mamario y en otras células normales y desempeñan un papel muy importante en las señales que controlan el crecimiento, diferenciación y supervivencia celular normal. Existen como monómeros, pero la unión del ligando o factor de crecimiento al dominio extracelular dimeriza el receptor para la transmisión de señales intracelulares. Esta dimerización puede ser en forma de homodímeros, si es el mismo tipo de receptor, o como heterodímeros, si son receptores diferentes (HER-2-HER-3). HER-2 no posee ligando conocido de alta afinidad y actúa de co-receptor, formando parte de heterodímeros. Los heterodímeros generan señales más potentes, especialmente el HER-2-HER-3, la combinación con más potencia mitogénica y la predominante en las células de carcinoma (figura 3).⁵⁵

La existencia de un exceso de copias se traduce en un incremento de los niveles de la proteína codificada por HER, una mayor probabilidad de formación de heterodímeros y en una estimulación celular anómala que finalizan en la desregulación de la división, del crecimiento celular y en la transformación maligna. Tanto estudios preclínicos como clínicos indican que la amplificación del gen HER-2 y la sobreexpresión del receptor HER-2/neu juegan un papel crítico en la transformación oncogénica y génesis tumoral de determinados cánceres de mama, incrementado su división, crecimiento celular y su potencial metastásico, confiriendo con ello un peor pronóstico.^{56,57}

La amplificación/sobreexpresión de HER-2 se ha observado en el 15-20% de los pacientes con cáncer de mama y hasta el 50% de los carcinomas inflamatorios; además se ha asociado con enfermedad más agresiva y de peor pronóstico.⁵⁸ Para analizar el estado de HER-2 se ha utilizado una gran variedad de métodos, que pueden ser clasificados de acuerdo con la molécula diana detectada por el test:

- ADN: FISH (*fluorescence in situ hybridization*), PCR (*polymerase chain reaction*), Southern blot.
- mARN: Northern blot.
- Proteínas de membrana: IHQ (inmunohistoquímica), Western blot, ELISA.
- Proteína circulante: ELISA

La inmunohistoquímica es el método de detección más frecuentemente empleado en los estudios para determinar la sobreexpresión de la proteína HER-2. Se basa en la detección de HER-2 en la membrana celular mediante el empleo de anticuerpos (monoclonales o policlonales) contra el dominio interno, transmembrana o externo del receptor HER-2/neu. Aquellos que actúan sobre el dominio externo pueden obtener resultados subóptimos debido a la pérdida de este in vivo.⁵⁹ La técnica puede emplearse sobre muestras fijadas en formol e incluidas en parafina. Sin embargo, esto conlleva la pérdida de material antigénico y con ello una pérdida de sensibilidad de los métodos de IHQ con respecto a las determinaciones sobre tejidos frescos

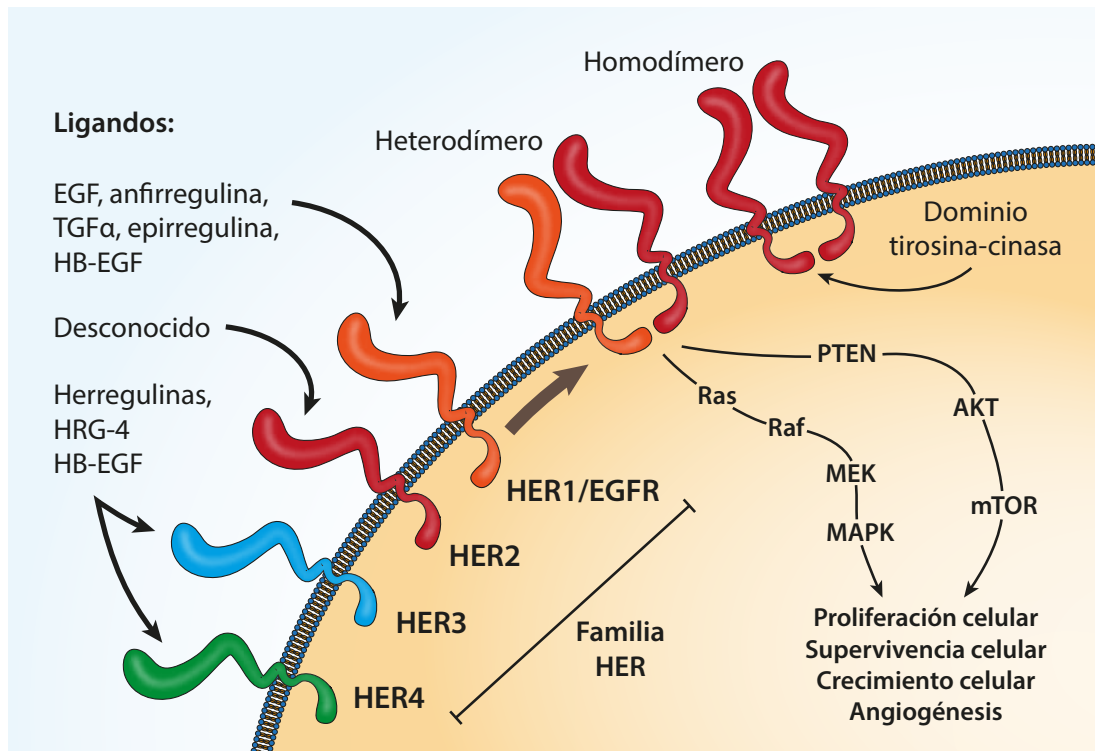


Figura 3. Familia del Factor de Crecimiento Epidérmico.

o congelados.⁶⁰ Para evitar esta variabilidad se ha intentado estandarizar los métodos de IHQ, de ahí que la FDA (Food and Drug Administration) haya aprobado el HERCEP TEST (Dako Corp., California), que emplea anticuerpos policlonales contra el dominio intracelular del receptor HER-2, como la prueba indicada para identificar los pacientes con sobreexpresión de HER-2/neu.

El test, aprobado en septiembre de 1998, clasifica arbitrariamente el grado de tinción de la membrana utilizando una escala de puntos del 0 al 3+, siendo 0 y 1+ negativos, 2+ indeterminado o *bordeline*, y 3+ positivo. El primer paso de la puntuación evalúa si la tinción es positiva en más del 10% de las células tumorales individuales, el segundo paso si la tinción de la membrana es parcial o completa, y un último paso si la intensidad es fuerte o débil, tal como se describe en la tabla 3.

El gen HER-2 y la sobreexpresión de su proteína desempeñan un papel importante en la historia natural del cáncer de mama.⁵⁵⁻⁵⁷ La sobreexpresión de HER-2 en los carcinomas de mama se asocia con otros factores clínico-patológicos de mal pronóstico: necrosis intratumoral, alto grado histológico, infiltración linfoide, incremento de la actividad mitótica, aneuploidía, mutación de p53, receptor de estrógeno negativo, ausencia de *bcl2* y ausencia de histología lobulillar. La sobreexpresión de HER-2 se ha implicado también como un posible factor predictivo de respuesta al tratamiento, hormonal o quimioterápico, aunque los estudios en relación con su valor predictivo son muchos más pequeños y peor controlados.

Sin duda, el principal factor que determina la importancia de HER-2 es que permite seleccionar pacientes para un tratamiento específico con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin®). El diagnóstico del estado HER-2 y los receptores hormonales son los únicos factores moleculares que permiten seleccionar a los pacientes que se benefician de un tratamiento específico. El empleo de terapia anti-HER-2 supone un paso más en la individualización del tratamiento del cáncer de mama y en la búsqueda de tratamientos que actúen selectivamente sobre diana terapéuticas específicas.

Tabla 3. Guía aprobada por FDA para HERCEPTEST

Puntuación	Evaluación	Patrón de tinción
0	Negativo	No existe tinción o se observa tinción de membrana en menos del 10% de las células tumorales
1+	Negativo	Tinción parcial, débil en más del 10% de las células tumorales; las células tumorales sólo están teñidas en parte de su membrana
2+	Indeterminado o <i>bordeline</i>	Tinción débil o moderada de toda la membrana en más del 10% de las células tumorales
3+	Positivo	Tinción fuerte en toda la membrana en más del 10% de las células tumorales

Los estudios de expresión genética han puesto claro la considerable diversidad clínica y biológica que existen en los tumores de la mama. Esto no es una nueva idea, estudios epidemiológicos previos ya inferían que debían existir dos o más subpoblaciones de tumores malignos de la mama. La heterogeneidad celular y molecular del carcinoma de mama y el gran número de genes que están envueltos en el control del crecimiento celular, muerte y diferenciación, enfatizan la importancia de estudiar las múltiples alteraciones genéticas que puedan existir. Investigaciones sistemáticas realizadas de las diferentes formas de expresión de miles de genes, utilizando las técnicas de micro arreglos de ADN, y su correlación con características fenotípicas específicas están permitiendo elaborar nuevas clasificaciones de los tumores malignos.⁶¹⁻⁶³

En el año 2000, Charles Perou y su equipo estudiaron si los diferentes fenotipos de cáncer de mama podían correlacionarse con expresión de genes emparejados que pudieran individualizarse usando “cDNA *microarrays*”. Este autor identificó cuatro subtipos de cáncer de mama sobre la base de perfiles de expresión génica en 39 tumores de mama invasivo y tres especímenes de mama.⁶⁴ Un subgrupo de especímenes de tejido mamario se agrupaba por tener genes relacionados con los receptores hormonales y además expresaban genes relacionados con las células luminales del tejido mamario normal. A estos los denominó ER+/Luminal-*like*. Los otros tres subtipos de agrupaciones genéticas, eran independientes de los receptores hormonales y de forma jerárquica los clasificó como receptores hormonales negativos, pero dentro de ellos encontró tres diferentes patrones, según tuvieran expresión del gen HER2, (subgrupo HER2 *enriquecido*), no lo tuviera y expresara genes de proliferación (subgrupo Basal-*like*) o un grupo de genes relacionados con las células basales pero sin las dos características previamente mencionadas, sin genes en relación a HER2 ni genes de proliferación, a los que denominó Normal-*like* (figura 4).

Basados en las formas de expresión de estos “genes intrínsecos” propuso diferentes tipos moleculares de cáncer de mama:

- Tipo Luminal A
- Tipo Luminal B
- Tipo Basal *like*
- Tipo Erbb2 (HER2 *enriquecido*)

Estos diferentes subgrupos moleculares de cáncer de mama tienen diferentes características clínico-patológicas y muestran diferentes pronósticos.^{64,65} El estado de los receptores de estrógenos en el tumor es la característica más importante para discriminar los diferentes subgrupos

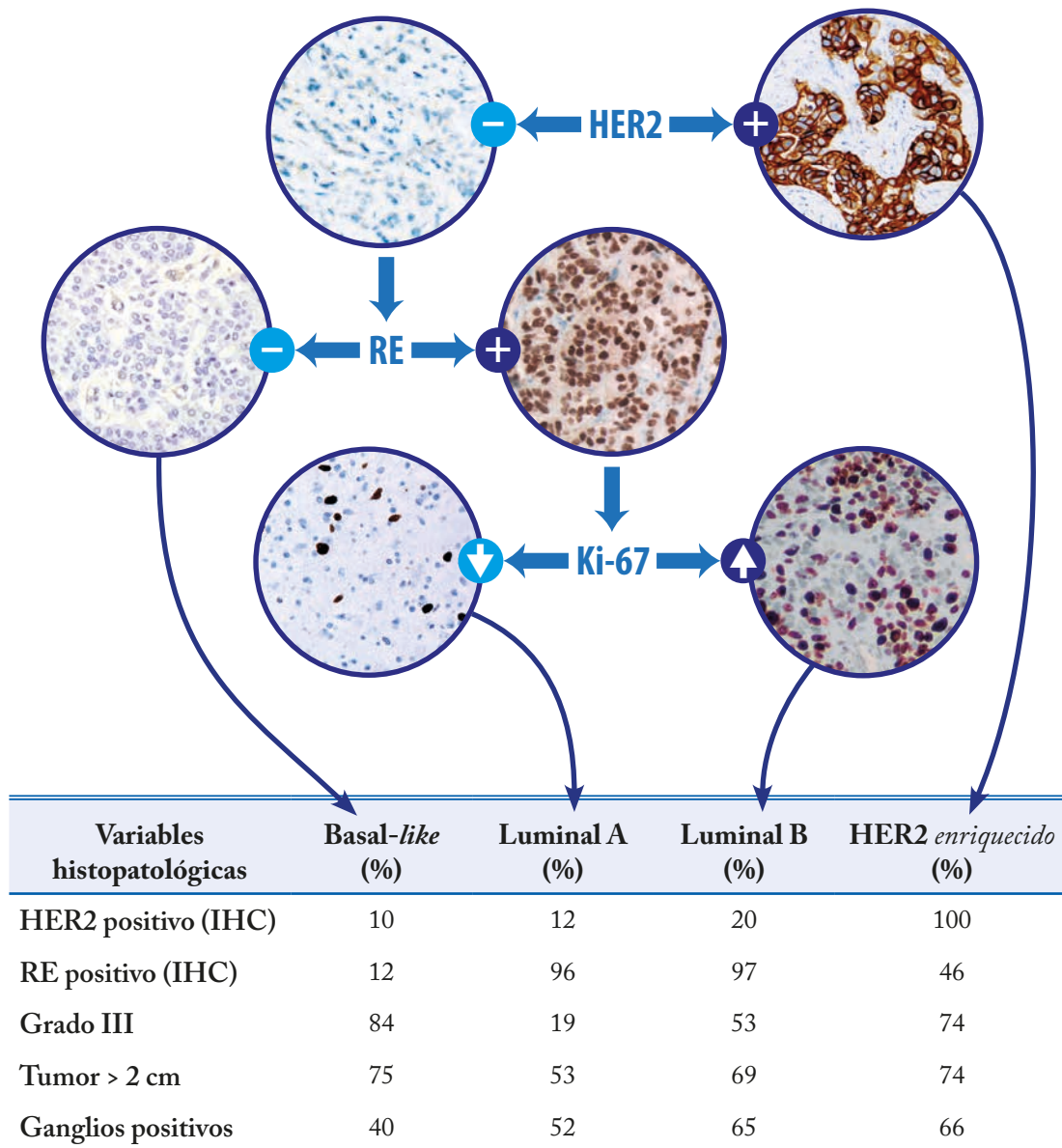


Figura 5. Subgrupos moleculares cáncer de mama según características histopatológicas.

1.3

Introducción Estadificación y factores pronósticos

La evaluación previa al tratamiento del paciente con cáncer de mama debería determinar el estadio clínico de la enfermedad e identificar las contraindicaciones para el tratamiento conservador de la mama. Los indicios clínicos de enfermedad avanzada son indicación de un tratamiento sistémico previo antes de un posible tratamiento local.

La clasificación en estadios se refiere al agrupamiento de las pacientes según la extensión de la enfermedad. Tiene utilidad para determinar la elección del tratamiento de manera individualizada, estimar su pronóstico y comparar los resultados de diferentes programas de tratamiento. Actualmente, la clasificación por estadios del cáncer de mama la determina el American Joint Committee on Cancer (AJCC), que es promocionado de manera conjunta por la American Cancer Society, el National Cancer Institute, el College of American Pathologist y el American College of Physicians, Radiology and Surgeons.⁶⁶

Este sistema de diagnóstico de extensión del carcinoma de mama se aplica al carcinoma infiltrante (incluyendo el microinvasivo) y a los carcinomas *in situ*. Es obligatoria la confirmación microscópica del diagnóstico.

El sistema del AJCC es un sistema de clasificación en estadios clínicos y anatomopatológicos basado en la clasificación TNM, en el que T se refiere a tumor, N a ganglios linfáticos y M a metástasis. En la tabla 4 se describe el sistema actual de estadificación aprobado por la AJCC y en la tabla 5 la agrupación por estadio. Se describen cuatro clasificaciones para cada localización:⁶⁷

- Clasificación clínica, designada como cTNM o TNM.
- Clasificación anatomopatológica, designada como pTNM.
- Clasificación del retratamiento, designada como rTNM.
- Clasificación autopsica, designada como aTNM.

El diagnóstico de extensión clínico incluye un examen físico, con una inspección y palpación cuidadosas de la piel, la glándula mamaria y ganglios linfáticos (axilares, supraclaviculares y cervicales), técnicas de diagnóstico por imagen y examen anatomopatológico para establecer el diagnóstico de cáncer de mama. Los hallazgos de las técnicas de diagnóstico por imagen incluyen el tamaño del tumor primario y el grado de invasión de la pared torácica, y la presencia

o ausencia de metástasis regionales o a distancia. Los hallazgos de las técnicas de diagnóstico por imagen y los hallazgos quirúrgicos obtenidos después de que la paciente ha sido tratada con quimioterapia neoadyuvante no se consideran que formen parte del diagnóstico de extensión inicial.

El diagnóstico de extensión anatomopatológico incluye todos los datos utilizados para el diagnóstico de extensión clínico más los datos de la exploración y la resección quirúrgica, al igual que el examen anatomopatológico del carcinoma primario, ganglios linfáticos regionales y localizaciones metastásicas (si es aplicable), incluyendo como mínimo que la resección del carcinoma primario no muestre tumor macroscópico en cualquier margen de resección. Un cáncer puede clasificarse como pT para la agrupación por estadios anatomopatológicos sólo si se evidencia afectación microscópica pero no macroscópica en el margen de resección. Si se detecta un tumor en el margen de resección mediante el examen macroscópico, el cáncer se clasifica como pTX porque no puede evaluarse la extensión total del tumor primario. Cuando se extirpan los ganglios linfáticos a un nivel inferior a los ganglios linfáticos axilares bajos (nivel I), carecen de valor para la clasificación en estadios anatomopatológica (pNX). La presencia de nódulos metastásicos en la grasa situada junto al carcinoma mamario, sin indicios de tejido ganglionar residual, se considera como metástasis ganglionares regionales. El tamaño anatomopatológico del tumor para la clasificación T es una determinación sólo del componente invasivo. En el caso de varios cánceres ipsilaterales simultáneos se debe utilizar la lesión de mayor tamaño para clasificar el estadio T y especificar que se trata de un caso de lesiones múltiples. Los cánceres de mama bilaterales simultáneos deben clasificarse en estadios por separados. Si se lleva a cabo cirugía después de que la paciente ha recibido quimioterapia neoadyuvante, tratamiento hormonal, inmunoterapia o radioterapia, es preciso utilizar el prefijo “y” con la clasificación TNM, es decir ypTNM. En el caso de que la clasificación sólo se base en la resección del ganglio linfático centinela recibe la asignación adicional (sn) para “ganglio centinela”, por ejemplo, pN1(sn). Para un caso en el que la clasificación inicial se basa en la resección del ganglio linfático centinela, pero en el que posteriormente se lleva a cabo una resección estándar de los ganglios linfáticos axilares, la clasificación se apoya en los resultados totales de la resección de los ganglios linfáticos axilares (es decir, incluyendo al ganglio centinela). Los casos en los que no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (extirpados o no extirpados previamente para un examen anatomopatológico) se indican con pNX.⁶⁷

Las células tumorales aisladas se definen como células individuales o pequeñas agrupaciones de células no mayores de 0,2 mm en su dimensión máxima habitualmente sin pruebas histológicas de actividad maligna (como proliferación o reacción estromal). Si se llevó a cabo un examen inmunohistoquímico adicional en busca de células tumorales aisladas en una paciente con ganglios linfáticos histológicamente negativos, los ganglios linfáticos regionales deben de indicarse como pN0(i-) o pN0(i+), según sea apropiado.

Las micrometástasis se definen como focos tumorales > 0,2 mm pero < 2 mm en su dimensión máxima, en las que se puede detectar pruebas histológicas de actividad maligna. Los casos en los que sólo se detectan micrometástasis (ninguna mayor de 2 mm) se clasifican como pN1mic. La clasificación se indica como (i+) para inmunohistoquímica si la metástasis sólo se detectaron con estas técnicas.

Si los ganglios linfáticos histológica e inmunohistoquímicamente negativos se examinan en busca de pruebas de metástasis utilizando métodos moleculares (reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa), los ganglios linfáticos regionales se clasifican como pN0(mol-) o pN0(mol+), según sea apropiado.

Aunque se considera cada vez más que las células tumorales aisladas detectadas mediante técnicas de inmunohistoquímica pueden ser relevantes desde un punto de vista pronóstico, no se ha demostrado todavía su significado clínico. En consecuencia es esencial la recogida organizada de datos a gran escala para determinar el significado clínico de las células tumorales aisladas.

Los factores pronósticos proporcionan información sobre la evolución potencial de las pacientes en ausencia de un tratamiento sistémico. Estos factores tienen tendencia a reflejar las características biológicas del tumor, como proliferación, capacidad de invasión y metástasis. Los factores pronósticos han de distinguirse cuidadosamente de los factores predictivos, que reflejan la respuesta a un agente terapéutico concreto o combinación de agentes.

Un factor pronóstico útil desde un punto de vista clínico es estadísticamente significativo (su valor pronóstico rara vez ocurre por casualidad), independiente (conserva su valor pronóstico cuando se combina con otros), y es relevante desde un punto de vista clínico (produce un importante impacto en la precisión del pronóstico). Se ha demostrado definitivamente que el estadio de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante de la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con cáncer de mama.⁶⁸

Tabla 4A. Sistema de Estadificación TNM para el cáncer de mama: según Tumor

Tumor primario (T)	
Tx	No puede evaluarse el tumor primario
T0	Sin pruebas de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis(CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis(CLIS)	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Tis(Paget)	Enfermedad del Paget del pezón sin tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm en su dimensión máxima
T1mic	Microinvasión ≤ 0,1 cm en su dimensión máxima
T1a	Tumor > 0,1 cm, pero no > 0,5 cm en su dimensión máxima
T1b	Tumor > 0,5 cm, pero no > 1 cm en su dimensión máxima
T1c	Tumor > 1 cm, pero no > 2 cm en su dimensión máxima
T2	Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su dimensión máxima
T3	Tumor > 5 cm en su dimensión máxima
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a: (a) Pared torácica, (b) Piel, sólo como se describe más adelante
T4a	Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
T4b	Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o ganglios cutáneos satélite confinados en la misma mama
T4c	Tanto T4a como T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Tabla 4B. Sistema de Estadificación TNM para el cáncer de mama: según Ganglios

Ganglios Linfáticos (cN)	
NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpados previamente)
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o “apelmazados”, o en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente evidentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí (“apelmazados”) o a otras estructuras
N2b	Metástasis sólo en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente evidentes y en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente evidentes y en presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares o mamaros internos
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos y ganglios linfáticos axilares ipsilaterales
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pNX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (es decir, extirpados o no extirpados previamente para estudio anatomopatológico)
pN0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales, ningún examen adicional en busca de células tumorales aisladas (CTI)
pN0(i-)	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde un punto de vista histológico, CTI negativas
pN0(i+)	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde un punto de vista histológico, CTI positivas, ninguna agrupación por CTI de más de 0,2 mm
pN0(mol-)	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde un punto de vista histológico, hallazgos moleculares negativos (RCP-TI)
pN0(mol+)	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde un punto de vista histológico, hallazgos moleculares positivos (RCP-TI)
pN1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y/o en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante resección del ganglio linfático centinela pero no evidente clínicamente
pN1mic	Micrometástasis (>0,2 mm, ninguna > 2 mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante resección del ganglio linfático centinela pero no evidente clínicamente
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante resección del ganglio linfático centinela pero no evidente clínicamente. (Si se asocia con más de 3 ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamaros internos se clasifican como pN3b para reflejar la mayor carga tumoral)

Tabla 4B. Sistema de Estadificación TNM para el cáncer de mama (continuación)

Ganglios Linfáticos (cN)	
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente evidentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente evidentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente evidentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente evidentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en ganglios linfáticos mamaros internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (como mínimo un foco tumoral > 2 mm), o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente evidentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante resección del ganglio linfático centinela, pero no evidente clínicamente
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Tabla 4C. Sistema de Estadificación TNM para el cáncer de mama: según Metástasis

Metástasis a distancia (M)	
MX	No pueden evaluarse las metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

En las ediciones previas del AJCC, el sistema TNM ha utilizado definiciones similares para el estadio clínico y el estado anatomopatológico de los ganglios. Esto ha dado lugar al resultado desafortunado de asignar el número de ganglios linfáticos a subcategorías de la clasificación pN1, pasando por alto en realidad este importante indicador pronóstico. En la última revisión se realizan las respectivas reconsideraciones.

Además del estado de los ganglios linfáticos axilares, el College of American Pathologists Consensus Report⁶⁸ y las directrices de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology⁶⁹ han identificado el tamaño tumoral, grado histológico e índice mitótico como factores pronósticos clínicamente útiles. La edición actual de la AJCC recomienda la utilización sistemática del método combinado de gradación histológica de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de gradación de Scarff-Bloom-Richardson)⁷⁰ en el cual se evalúan las características morfológicas (formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y recuento de mitosis), asignándose un valor desde 1 (favorable) hasta 3 (desfavorable) a cada característica, y sumando las puntuaciones para las tres categorías. Una puntuación combinada de 3-5 puntos se indica como grado 1; una puntuación combinada de 6-7 puntos corresponde a un grado 2

y una puntuación combinada de 8-9 puntos corresponde a un grado 3. Sin embargo, persiste el problema de cómo añadir la gradación al sistema existente de clasificación TNM. Puesto que los grandes tumores (T3,T4) casi siempre se asocian a la recomendación de tratamiento adyuvante, y dado que numerosos tumores de este tipo tienen tendencia a ser de alto grado, no es predecible que la adición de información sobre el grado histológico produzca un efecto significativo sobre la planificación del tratamiento para este grupo. De una manera más conservadora, es preciso considerar la gradación en los casos en los que influiría más firmemente en las decisiones de tratamiento, es decir, para los tumores pequeños (T1,T2) con ganglios negativos.

Aunque es un buen factor predictivo de la respuesta al tratamiento hormonal, el estado del receptor estrogénico es un factor pronóstico relativamente débil. En algunos casos se han descrito resultados prometedores para p53, pero son problemas persistentes la ausencia de estandarización y comparabilidad de los datos. Problemas similares afectan la utilización de HER-2/neu como factor pronóstico, aunque es preciso determinarlo sistemáticamente en las pacientes para predecir la probabilidad de respuesta a Trastuzumab.⁷¹ Los factores como el Ki-67 continuarán planteando problemas técnicos que limitan la reproducibilidad inter usuario.

Es predecible que los estudios en curso proporcionen pruebas más definitivas sobre la utilidad clínica de muchos de estos factores. Igualmente nuevos factores pronósticos prometedores (especialmente genéticos) se deben de determinar y documentar simultáneamente con los factores de eficacia demostrada, en especial el tamaño, estado de los ganglios y grado histológico, para indicar hasta qué punto los nuevos factores reflejan los clásicos.

Tabla 5. Agrupación por estadios

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

1.4

Introducción Diagnóstico y tratamiento del carcinoma de mama

El tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado de forma importante en las últimas décadas. Hemos sido testigos de cómo se han ido incorporando de forma progresiva nuevas terapias, y como de ser una enfermedad de cirujanos se ha convertido en una enfermedad que requiere un enfoque multidisciplinario: cirugía, radiología, medicina nuclear, oncología médica, oncología radioterápica, psicología; entre otros.

En los últimos quince años se ha producido por primera vez un descenso en la mortalidad por esta patología de un 7% en la Unión Europea, a pesar de un continuo aumento en su incidencia. Esto se ha atribuido a dos factores fundamentales: el impacto de los programas de detección precoz y, no menos importante, al avance en el conocimiento de la biología de esta enfermedad. Ello ha llevado al desarrollo y extensión poblacional de programas preventivos eficaces y, de otra parte, a la introducción de nuevos fármacos citotóxicos, citostáticos y orientados contra dianas terapéuticas más selectivas, como los anticuerpos monoclonales o inhibidores enzimáticos específicos. Junto con el progreso de los medios terapéuticos, ha habido igualmente un importante avance en los medios diagnósticos con incorporación de nuevas técnicas de imagen como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), y las técnicas de medicina nuclear como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la técnica de resección del ganglio centinela.

Las principales técnicas para realizar el estudio anatomopatológico de lesiones de mama palpables y mamográficamente sospechosas son la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la biopsia con aguja gruesa (BAG) y la biopsia escisional. La PAAF y la BAG son técnicas de consulta; la biopsia escisional, con raras excepciones, es una técnica ambulatoria que requiere anestesia local. El principal problema que rodea la utilización de la PAAF es el riesgo de resultados falsos negativos. Grandes series de PAAF han demostrado una sensibilidad del 87%, una incidencia de muestras insuficientes que oscila entre el 4 y 13% y una tasa de falsos negativos del 4 a 9,6%.^{72,73} Se ha comprobado que la histología de los tumores fibróticos, lobulares infiltrantes, tubulares y cribiformes, junto con la falta de experiencia del médico, son fuentes de aspirados falsos negativos.⁷⁴ Los aspirados falsos positivos son muy raros, comunicándose en menos del 1% de los casos en la mayor parte de las series más grandes. Sin embargo, la PAAF no distingue de forma fiable entre cáncer invasivo y carcinoma *in situ*, lo que puede llevar al sobretreatmento de los carcinomas intraductales.

La BAG tiene muchas de las ventajas de la PAAF, pero también ofrece detalles histológicos de la lesión. La exactitud de la BAG es similar a la comunicada para la PAAF, con sensibilidades del 79 a 94%.⁷⁵ La biopsia escisional ha sido la técnica estándar para el diagnóstico de neoplasias de la mama. Tiene la ventaja de que permite una evaluación completa del tamaño del tumor y de sus características histológicas antes de seleccionar el tratamiento local definitivo. Cuando se realiza una biopsia escisional se intentará extirpar un pequeño margen de tejido macroscópicamente normal alrededor del tumor. La manipulación adecuada de la muestra, marcando los márgenes con tinta, facilitará este enfoque. No hay pruebas de que una técnica en un paso (biopsia con anestesia general, seguida de cirugía definitiva si el resultado es positivo) mejore la supervivencia en comparación con la biopsia seguida de cirugía definitiva más adelante. Hoy por hoy, y con las mejoras en las técnicas de imagen (RMN) y la incorporación de la técnica de resección del ganglio linfático centinela, el diagnóstico histológico debe preceder al tratamiento local definitivo, lo cual permite una correcta planificación del mismo.

De forma general la biopsia guiada por ecografía es más rápida y no requiere que se realice compresión de la mama enferma, haciendo la prueba más tolerable. La biopsia por estereotaxia generalmente se reserva para lesiones no visualizadas por ecografía.^{76,77} Una revisión que compara series de biopsias por estereotaxia versus biopsias escisionales demuestra una sensibilidad de la biopsia por estereotaxia del 71 a 100%, y series en las cuales las biopsias se han realizado con dispositivos automáticos con aguja gruesa, reportan sensibilidades que están entre el 92 al 100%, siendo rara la ausencia de material histológico en las muestras obtenidas.⁷⁸

Una vez realizado el diagnóstico histológico debe realizarse una correcta estadificación clínica para planificar el tratamiento más óptimo. Si la estadificación demuestra enfermedad operable (estadio I a IIIA) el tratamiento local consistirá en cirugía conservadora o mastectomía, que incluya linfadenectomía axilar o la resección del ganglio linfático centinela seguido o no de linfadenectomía axilar (según resultados de anatomía patológica) para tumores menores de 5 cm con axila clínicamente negativa. En pacientes tratadas con cirugía conservadora la radioterapia adyuvante tiene su papel en la reducción del riesgo de recaída local. En enfermedad inoperable (IIB a IIIC) el tratamiento inicialmente es sistémico asociado o no a radioterapia, con cirugía posterior según la respuesta, la cual en algunos casos puede ser conservadora. La enfermedad diseminada (estadio IV) requerirá tratamientos paliativos habitualmente de tipo sistémico, asociado o no a radioterapia paliativa.

Fue en 1950 cuando se establecieron los primeros conceptos sobre el tratamiento adyuvante, extraídos de los resultados obtenidos en modelos animales. Se demostró que la posibilidad de curar el cáncer aumentaba con la cirugía y la quimioterapia, y se sugirió que la administración precoz de quimioterapia, cuando la carga tumoral es todavía pequeña y la cinética de crecimiento más favorable, podría erradicar tumores que se convertirían en incurables si el tratamiento se retrasaba.⁷⁹ La revisión de los resultados de los innumerables estudios llevados a cabo en diferentes contextos clínicos en grupos heterogéneos de pacientes con cáncer de mama operable era una ardua tarea, y podría conducir a conclusiones erróneas si no se valoraba adecuadamente el número y las características de las pacientes incluidas en cada ensayo clínico. Por ello el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) condujo un meta análisis en la década de los 90 de todos los ensayos aleatorizados realizados sobre tratamiento adyuvante de cáncer de mama. Los resultados se publicaron escalonadamente en 1988, 1992 y 1998.⁸⁰⁻⁸²

Actualmente con más de 15 años de seguimiento en muchos de los ensayos analizados, así como un elevado número de pacientes reclutadas, este meta análisis ha establecido que el uso de un tratamiento adyuvante tras cirugía reduce el riesgo de recaída y muerte en pacientes con cáncer de mama operable. Sin embargo, el tipo de tratamiento adyuvante para cada grupo de

pacientes aún no está bien establecido, por eso el clínico debe sopesar adecuadamente la potencial toxicidad de cada tipo de tratamiento adyuvante y su beneficio absoluto según subgrupos, con el fin de recomendar la mejor opción a sus pacientes (tablas 6 y 7).⁸³

Los tratamientos contra los estrógenos incluyen el tamoxifeno (o ablación ovárica) para mujeres pre-peri menopáusicas, y tamoxifeno o inhibidores de aromatasa para mujeres post menopáusicas. Los resultados actuales demuestran que los inhibidores de aromatasa son superiores al tamoxifeno en la reducción del riesgo de recaída de enfermedad, por lo que son una de las primeras opciones para el tratamiento adyuvante de la enfermedad dependiente de estrógenos en mujeres post menopáusicas. Los tratamientos sistémicos con quimioterapia están indicados en pacientes con enfermedad de alto riesgo y generalmente se administran combinaciones de dos o más fármacos activos y por un período de tiempo de entre 3 a 6 meses. Los agentes más

Tabla 6. Categorías de riesgo para paciente con cáncer de mama sin ganglios linfáticos afectos

Categoría de riesgo	Enfermedad hormono-sensible	Enfermedad hormono-resistente
Bajo riesgo	RE y/o RP positivos y todas las características siguientes: pT ≤ 2 cm, grado histológico 1 y edad ≥ 35 años	No aplicable
Alto riesgo	RE y/o RP positivos y al menos una de estas características: pT > 2 cm, grado histológico 2-3 o edad < 35 años	RE y RP negativos

Tabla 7. Tratamiento sistémico para pacientes con cáncer de mama operable según sensibilidad a terapias hormonales

Grupos de riesgo	Enfermedad sensible a hormonas		Enfermedad resistente a hormonas	
	Pre menopausia	Post menopausia	Pre menopausia	Post menopausia
Ganglios linfáticos negativos, bajo riesgo	TAM	TAM	No aplicable	No aplicable
Ganglios linfáticos negativos, alto riesgo	QT → TAM (± LHRH)	IA o QT → TAM / IA	QT	QT
Enfermedad ganglios linfáticos positivos	QT → TAM (± LHRH)	QT → TAM/IA o IA	QT	QT

* TAM: tamoxifeno. QT: quimioterapia. IA: inhibidores de aromatasa. LHRH: hormona liberadora de gonadotropina.

activos incluyen a las antraciclinas y los taxanos, juntos o en combinaciones con alquilantes o antimetabolitos.

Finalmente en los últimos años se han incorporando nuevas terapias dirigidas contra dianas en el contexto del tratamiento adyuvante, como por ejemplo la utilización de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido directamente contra el dominio extracelular de HER2 (erbB2), en pacientes con enfermedad HER-2/neu positivo. En los próximos años se espera que se puedan ir consolidando los tratamientos “a la carta” a medida que se vayan incorporando los conocimientos de la evolución de la enfermedad aportados por la biología molecular.

1.4.1 Cáncer de mama localmente avanzado:

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) se refiere generalmente a tumores grandes de la mama (> 5 cm) asociados a afectación cutánea o de pared torácica, con o sin adenopatías axilares fijas o “apelmazadas”. La afectación metastásica de la cadena ganglionar mamaria interna o de los ganglios linfáticos infraclaviculares o supraclaviculares ipsilaterales, así como el carcinoma inflamatorio, son consideradas igualmente enfermedad localmente avanzada. Utilizando el sistema de estadificación TNM, los carcinomas de mama estadio III, así como un subgrupo del estadio IIB (T3N0) se consideran como carcinomas localmente avanzados. Aunque el carcinoma inflamatorio se considera un subgrupo del cáncer de mama localmente avanzado, presenta unas características biológicas y un comportamiento clínico diferente a los otros tipos, por lo cual algunos autores prefieren considerarlo una entidad diferente.⁸⁴

El carcinoma localmente avanzado es una entidad frecuente en países en vías de desarrollo, llegando a representar entre el 30 al 60% de todos los casos de cáncer de mama. A pesar de las mejoras diagnósticas y de los programas de despistajes bien establecidos en Europa y en los Estados Unidos, aún representa entre el 10 al 20% de todos los casos de cáncer de mama. El CMLA está constituido por un grupo heterogéneo de tumores con variadas formas de presentación clínica y comportamiento biológico, teniendo en común la presencia de grandes tumores primarios o importante afectación ganglionar linfática en ausencia de metástasis a distancia. Algunas pacientes tienen una rápida evolución neoplásica, mientras que otras se presentan con historia de crecimiento tumoral de larga evolución.⁸⁵

La supervivencia global a 3 y 5 años de las pacientes con carcinoma de mama estadio III es del 70% y del 55% respectivamente, con una mediana de supervivencia de 4,9 años.⁸⁶ Estos números, sin embargo esconden la heterogeneidad de esta enfermedad y su pronóstico, ya que la expectativa de supervivencia para una paciente con carcinoma inflamatorio es significativamente menor que una paciente con un tumor de 5,1 cm y afectación ganglionar linfática axilar.

Si se sospecha cáncer de mama localmente avanzado es necesaria una biopsia para confirmar el diagnóstico (biopsia con aguja gruesa, biopsia-*punch* cutánea, punción aspiración). En la muestra histológica obtenida deben determinarse el estado de los receptores hormonales (receptores de estrógenos y receptores de progesterona), la expresión de HER-2/neu, el grado histológico y el Ki67. La evaluación de la paciente debe incluir la historia clínica completa con examen físico, determinaciones de laboratorio que incluyan hemograma completo, enzimas hepáticas y función renal, mamografía bilateral y ecografía mamaria si es necesario, radiología del tórax, gammagrafía ósea, y ecografía, tomografía computadorizada o resonancia magnética nuclear de abdomen. Con estas pruebas se podrá establecer la extensión de la enfermedad para la correcta planificación del tratamiento.

La valoración de la respuesta al tratamiento seleccionado se ha realizado de forma clásica con la exploración física, mamografía y/o ecografía de mama. Sin embargo, existen ciertas dificultades para valorar la respuesta a los tratamientos con esta metodología.⁸⁷ Esto es debido a los cambios inducidos en el parénquima mamario por el tratamiento, como por ejemplo la sustitución del tumor por tejido fibroso. La resonancia magnética nuclear es más efectiva que la mamografía para la determinación de la extensión de la enfermedad residual después de quimioterapia neoadyuvante, por lo que su uso se está bien extendido en este contexto.⁸⁸

Los factores pronósticos para el cáncer de mama localmente avanzado son similares a los descritos en la enfermedad localizada, teniendo la afectación ganglionar linfática y el tamaño tumoral el mayor efecto sobre la supervivencia. Muchas pacientes con CMLA tienen afectación ganglionar linfática axilar, pero un subgrupo de pacientes sólo tiene grandes tumores en la mama sin afectación de ganglios axilares. El pronóstico de las pacientes sin afectación ganglionar linfática axilar es mejor que las que tienen ganglios linfáticos afectados.⁸⁹ En pacientes con ganglios linfáticos afectados, a mayor número de ganglios enfermos y mayor estadio ganglionar peor supervivencia. Lo mismo sucede con el tamaño del tumor primario, a mayor tamaño tumoral menor probabilidad de supervivencia.⁹⁰

El papel del estado hormonal como factor pronóstico está bien establecido. Muchos estudios han encontrado que las pacientes con tumores receptores hormonales positivos tienen mayor supervivencia que las pacientes que no expresan receptores hormonales. La positividad para receptores de estrógenos predice significativamente un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global mayores.⁹¹ Por el contrario, en un estudio realizado con 187 pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado, se encontró que la negatividad para receptores de estrógenos y de progesterona estaba asociada a una supervivencia global más corta.⁹²

Otras variables han sido investigadas como posibles marcadores pronósticos en el CMLA, tales como marcadores de proliferación (Ki67), p53, y el grado nuclear. Sin embargo, no se ha podido demostrar claramente el impacto de cada una de estas variables en el pronóstico de la enfermedad.

Durante los últimos sesenta años el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado ha evolucionado considerablemente. Históricamente, los pacientes con CMLA eran tratados inicialmente con cirugía solamente. Aunque la resección quirúrgica fue técnicamente posible en la mayoría de los pacientes con CMLA, diez años después del diagnóstico más del 80% de los pacientes habían sucumbido a la enfermedad.⁹³ Sobre la base de esta experiencia Haagensen y cols.⁹⁴ definieron los conceptos de cáncer de mama operable e inoperable. Ulceración de la piel, edema y eritema, así como la fijación del tumor a la pared torácica, se correlacionaron de forma casi universal con el fracaso del tratamiento y se convirtieron, por tanto, en marcadores de irreseabilidad. Con posterioridad a la publicación de Haagensen y cols., los pacientes con tumores inoperables fueron tratados con radioterapia, sola o seguida de cirugía, como estrategia de tratamiento primario de la enfermedad, obteniéndose mejores resultados en el control locoregional de la enfermedad, pero con mayores complicaciones, tales como la plexopatía braquial, dermatitis rádica con ulceración y necrosis de arcos costales; siendo el impacto en la supervivencia global mínimo.^{95,96,97}

Fue en este contexto en el que los primeros enfoques de tratamiento con una modalidad combinada se fueron desarrollaron de forma paralela que los programas de quimioterapia adyuvante postoperatoria. Sin embargo, como el CMLA era mucho menos frecuente en América del Norte y Europa, la mayor parte de la información clínica sobre el tratamiento del CMLA se obtiene básicamente de estudios de fase II o de revisiones retrospectivas. A pesar de estas

limitaciones, las combinaciones de tratamientos sistémicos y locales se fueron convirtiendo en el estándar de atención para todos los pacientes con CMLA.

Bonadonna *et al.* demostraron una mejoría de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama ganglios positivos tratadas con quimioterapia adyuvante.⁹⁸ El meta análisis del EBCTCG también demostró una menor mortalidad por cáncer de mama en pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante.⁸⁰ El primer reporte del uso de quimioterapia de inducción para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado fue publicado en la década de los setenta.⁹⁹ El objetivo de añadir tratamiento sistémico era mejorar la reseabilidad del tumor, mantener un correcto control locorregional, y tratar la enfermedad sistémica erradicando a las posibles micrometástasis. Desde entonces, y para la mayor parte de expertos, el enfoque multidisciplinario basado en un tratamiento combinado (terapia sistémica, cirugía, y radioterapia) se ha convertido en el estándar del tratamiento para la mayoría de pacientes con CMLA, lo que ha permitido mejorar de forma sustancial el pronóstico de esta enfermedad.

La quimioterapia neoadyuvante o primaria, es un tratamiento pionero que se inició en pacientes con CMLA.⁹⁹ La administración de quimioterapia previa al tratamiento local definitivo representa una ventaja importante, ya que puede convertir tumores inicialmente inoperables (T4, N2, o N3) en tumores operables. También tiene la ventaja teórica de permitir un inicio precoz de la terapia sistémica, siendo por tanto el aporte de fármacos citotóxicos hasta el tumor a través de una vasculatura intacta. Igualmente, representa una forma de poder valorar *enriquecido* la respuesta al tratamiento realizado, estudiando al mismo tiempo los efectos biológicos sobre el tumor.

Existen muchos regímenes de quimioterapia para el tratamiento adyuvante o neoadyuvante del cáncer de mama. Los esquemas basados en antraciclinas son los que han demostrado ser

Tabla 8. Respuesta clínica e histológica a quimioterapia primaria en cáncer de mama localmente avanzado.

Estudio (año)	Número de pacientes	% respuestas patológicas completas	% respuestas clínicas completas	% respuestas clínicas parciales
Swain <i>et al.</i> ¹¹⁸ (1987)	76	30	49	44
Perloff <i>et al.</i> ¹¹⁹ (1988)	113	ND*	22	55
Hortobagyi <i>et al.</i> ¹²⁰ (1988)	174	8	17	71
Jacquillat <i>et al.</i> ¹²¹ (1988)	98	ND	30	45
Bonadona <i>et al.</i> ¹²² (1990)	165	4	17	60
Pierce <i>et al.</i> ¹²³ (1992)	107	29	49	ND
Schwartz <i>et al.</i> ¹²⁴ (1994)	189	10	85(RC _c +RP _c)	ND
Semiglazov <i>et al.</i> ¹²⁵ (1994)	137	29	35	57
	134	19	28	51
Powles <i>et al.</i> ¹²⁶ (1995)	101	10	19	ND
Fisher <i>et al.</i> ¹²⁷ (1997)	97	21	17	58
van der Hage <i>et al.</i> ¹²⁸ (2001)	350	3,7	6,6	42,3

*ND=No disponible

superiores.⁸⁰ Añadir taxanos a un régimen basado en antraciclinas en pacientes con cáncer de mama ganglios positivos mejora la supervivencia,^{100,101} pero incrementando la toxicidad. Usar doxorubicina y docetaxel en combinación produce mayores tasas de neutropenia que cuando se usan de forma secuencial. Sin embargo, en pacientes con enfermedad diseminada, las tasas de respuestas son mayores para las combinaciones de fármacos, que para la secuencia, aunque la supervivencia global es similar.^{102,103} Para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado, especialmente si se trata de enfermedad inoperable, la utilización de regímenes con altas probabilidades de respuesta, aumentará la posibilidad de convertir la enfermedad en operable. Un estudio fase II evaluó la combinación de epirrubicina y docetaxel en pacientes con CMLA, encontrando una tasa de respuesta del 77%, lo cual demostró que esta combinación de fármacos es efectiva para pacientes con enfermedad localmente avanzada.¹⁰⁴ Muchos centros con experiencia han iniciado tratamientos quimioterápicos que incluyen antraciclinas y taxanos, como primera maniobra terapéutica en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado, obteniendo resultados muy favorables.⁸ En pacientes con tumores que sobre expresen HER-2/neu posiblemente deba incorporarse trastuzumab al tratamiento. Un estudio piloto describe el uso de trastuzumab y paclitaxel seguido de doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con enfermedad HER-2/neu positivo estadio II y III. De las 40 pacientes que participaron en el ensayo, 75% mostraron respuesta clínica a paclitaxel y trastuzumab. Cuando el análisis se limitó sólo al subgrupo de pacientes con expresión 3+ de HER-2/neu, la respuesta clínica fue del 84%.¹⁰⁵

La mayoría de pacientes que son tratadas con quimioterapia primaria o neoadyuvante responden al tratamiento. Aproximadamente un 10-20% de pacientes obtienen respuesta clínica completa (RCc), y un 50-60% respuesta parcial (RPc). La RCc frecuentemente no se correlaciona con la respuesta patológica. Aproximadamente un tercio de las pacientes con respuesta clínica completa tienen evidencia patológica de enfermedad residual (tabla 8). Igualmente, la valoración clínica de la afectación axilar al final del tratamiento tampoco es capaz de predecir la respuesta patológica en los ganglios linfáticos. Debido a las limitaciones del examen físico, la mamografía, y la ecografía para predecir la respuesta patológica a quimioterapia primaria, la resonancia magnética nuclear (RMN) se ha incorporado como una técnica muy útil en la evaluación de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante.^{106,107} La RMN con gadolinio tiene una sensibilidad para detectar cáncer de mama entre el 95 al 100% con una especificidad variable, que oscila entre el 37 al 97% según algunas series.^{108,109} La determinación del tamaño del tumor residual después de quimioterapia neoadyuvante usando resonancia magnética con gadolinio se correlaciona de forma importante con el tamaño histológico final, al igual que permite una

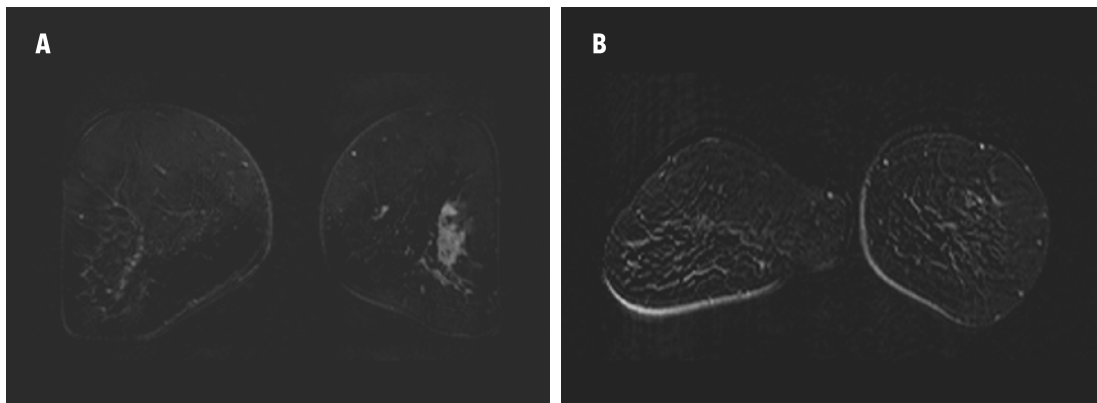


Figura 6. Evaluación de la respuesta a quimioterapia primaria mediante RMN de mamas. A: imagen tumoral al diagnóstico. B: RMN post quimioterapia.

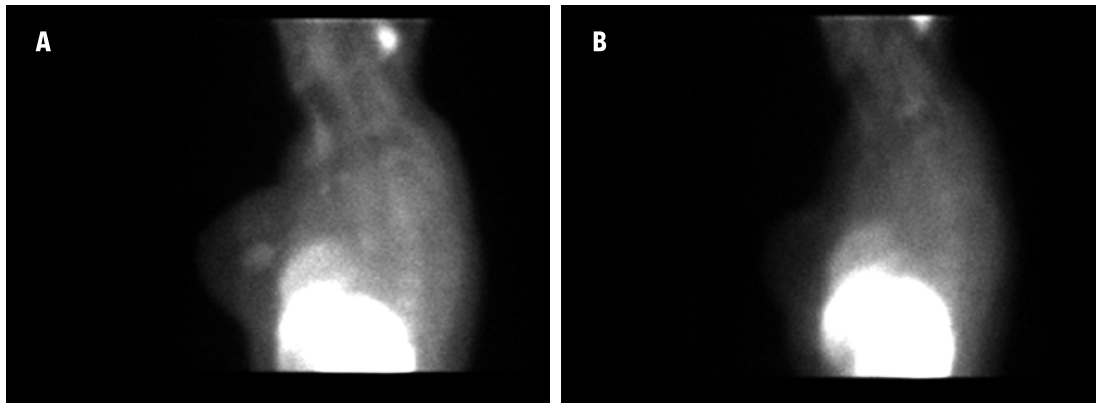


Figura 7. Evaluación de la respuesta a quimioterapia primaria mediante gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI. A: imagen tumoral al diagnóstico. B: ^{99m}Tc -MIBI post quimioterapia.

valoración funcional de la respuesta a quimioterapia (figura 6).¹¹⁰ También existen estudios que intentan valorar la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) y la gammagrafía de mama con ^{99m}Tc -MIBI en la valoración de la respuesta a quimioterapia primaria (figura 7).^{111,112}

A pesar de la dificultad para la valoración de la respuesta patológica, los pacientes que consiguen una respuesta completa clínica o patológica a la quimioterapia neoadyuvante tendrán un mejor pronóstico. Numerosos estudios han indicado que la respuesta histológica completa se correlaciona de forma significativa con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.¹¹³⁻¹¹⁵ Aunque la supervivencia es mayor para los pacientes que responden al tratamiento en comparación con los que no responden, 13% de pacientes que presentan respuesta completa han recaído o muerto a los 5 años.

Siendo la respuesta histológica completa un importante factor predictivo de supervivencia, muchos investigadores han estudiado marcadores que puedan predecir la respuesta a quimioterapia. Pacientes tratadas con quimioterapia basada en antraciclinas presentan como factores asociados a la mayor probabilidad de respuesta patológica completa el menor tamaño tumoral, el grado histológico o nuclear alto, un índice de proliferación (Ki67) alto, y la sobre expresión de HER-2/neu y topoisomerasa II.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Curiosamente, las mutaciones del gen p53 están asociadas a una baja respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

Los sistemas de clasificación de la respuesta patológica no están bien establecidos. La experiencia en quimioterapia primaria desarrollada por el M.D. Anderson Cancer Center (Texas, USA) ha permitido establecer una clasificación sencilla basada en la respuesta tanto a nivel del tumor primario como en la axila (tabla 9).¹¹³ Otra escala conocida para la evaluación patológica de la respuesta a quimioterapia primaria es la clasificación según el sistema de Miller&Payne, el cual estratifica la respuesta en base a la proporción entre tumor viable y cambios post quimioterapia, evaluando por separado el grado de respuesta a nivel local y ganglionar (tabla 10).¹²⁹ Los cambios atribuibles a quimioterapia incluyen fibrohialinosis estromal, ectasia ductal, infiltrado inflamatorio histiocitario de características xánticas, necrosis, y alteraciones citológicas en células tumorales y no tumorales (pleomorfismo nuclear sin desviación de la razón núcleo/citoplasma, vacuolización citoplasmática prominente, etc.). El carcinoma *in situ* residual se clasifica en ambos sistemas como respuesta completa. Independientemente del sistema de clasificación utilizado, el examen macroscópico y microscópico exhaustivo de la pieza quirúrgica es el aspecto fundamental para la adecuada valoración del grado de respuesta a quimioterapia neoadyuvante (figura 8). Pacientes con respuestas completas patológicas del tumor primario tienen asociada mayor probabilidad de tener ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos

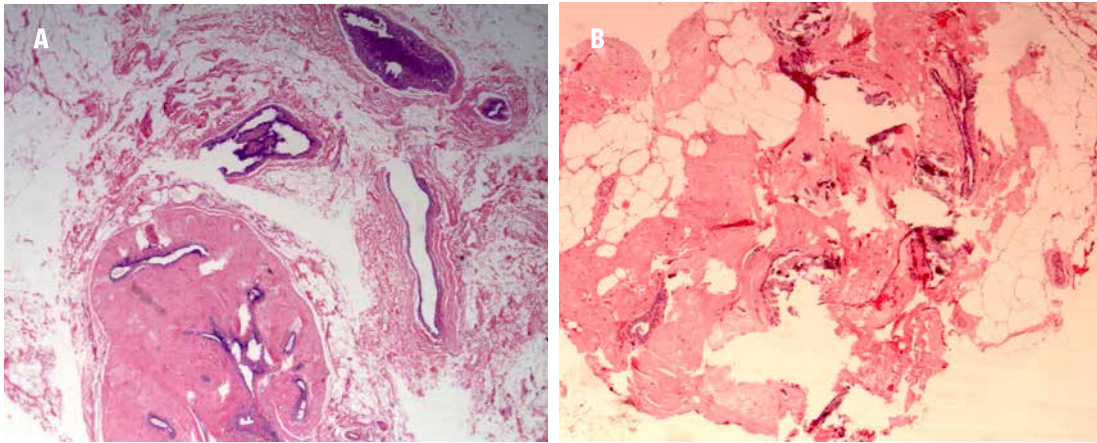


Figura 8. Respuestas histológicas completas a quimioterapia primaria.

axilares extirpados. Sin embargo, respuestas patológicas parciales se asocian a resultados desfavorables con afectación ganglionar axilar en un gran número de casos.

Una vez completada la quimioterapia primaria, se debe proceder con el tratamiento local definitivo. La terapia tradicional ha sido la mastectomía radical modificada. Sin embargo, después de quimioterapia primaria, algunas pacientes pueden ser candidatas a cirugía conservadora de la mama. Singletary *et al.* revisaron la serie de 143 pacientes con neoplasia localmente avanzada de mama tratadas en el M.D. Anderson Cancer Center para determinar si la cirugía conservadora de la mama era una opción aceptable después de la quimioterapia.¹³⁰ Fueron aplicados criterios estrictos para evaluar cuáles pacientes, teóricamente, serían buenas candidatas a cirugía conservadora de mama. De las 33 pacientes que podían haber sido candidatas a cirugía conservadora, 42% habían alcanzado respuesta patológica completa, y ninguna tenía enfermedad multicéntrica, lo cual sugiere que una aproximación conservadora hubiese sido segura. Otros estudios también han demostrado la seguridad de la cirugía conservadora en pacientes bien seleccionadas con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante.^{113,131}

En resumen, pacientes con CMLA deben recibir quimioterapia neoadyuvante para aumentar las posibilidades de convertir un tumor inoperable en operable, así como una cirugía radical en

Tabla 9. Valoración de la respuesta histológica según el M.D. Anderson Cancer Center

Tipo de respuesta	Definición
Respuesta histológica completa (RCp)	No evidencia de tumor residual invasivo en mamas ni en ganglios linfáticos
Respuesta histológica parcial microscópica (RPpmic)	Focos microscópicos de carcinoma invasivo o carcinoma invasivo $\leq 1 \text{ cm}^3$, sin evidencia de tumor residual en ganglios linfáticos
Respuesta parcial (RPp)	Carcinoma invasivo en menos del 50% del tejido mamario o carcinoma invasivo $\geq 1 \text{ cm}^3$, y/o 3 o menos ganglios linfáticos afectados
No respuesta (NRp)	Carcinoma invasivo en más del 50% del tejido mamario y/o 4 o más ganglios linfáticos afectados

Tabla 10. Sistema de Miller&Payne

Respuesta Patológica Local	
G1	Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva.
G2	Disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30% de la masa tumoral.
G3	Disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre el 30 y 90% de la masa tumoral.
G4	Marcada disminución en la masa tumoral mayor del 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos.
G5	Ausencia de células tumorales invasivas.
Respuesta Patológica Ganglionar	
Tipo A	Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.
Tipo B	Ganglios linfáticos positivos, sin cambios post quimioterapia.
Tipo C	Ganglios linfáticos positivos pero con evidencia de respuesta parcial.
Tipo D	Ganglios linfáticos con cambios post quimioterapia y sin afectación residual.

una conservadora. En total, las pacientes deben recibir entre seis y ocho ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos, siendo administrada la quimioterapia en combinación o de forma secuencial. La quimioterapia debe ser seguida de mastectomía radical modificada o cirugía conservadora si los tumores se han convertido en operables. Las pacientes con tumores inoperables posterior a quimioterapia neoadyuvante pueden ser cruzadas a recibir otros regímenes quimioterápicos alternantes, o a iniciar una radioterapia radical. Las pacientes a las que se les realice cirugía radical deberán recibir radioterapia postoperatoria para minimizar los riesgos de recaídas locales. Finalmente, las mujeres con enfermedad hormono-sensible deben recibir adyuvancia hormonal según indicación habitual.⁸⁴

1.5

Hipótesis

La quimioterapia primaria se considera el tratamiento estándar del cáncer de mama localmente avanzado. La respuesta histológica completa se correlaciona con un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global significativamente superiores que en pacientes que no obtienen respuesta histológica completa con la quimioterapia primaria. El análisis de los factores clínicos y biológicos de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratados con quimioterapia primaria o neoadyuvante permitirá individualizar la selección del tratamiento y determinar cuál subgrupo de pacientes obtiene el mayor beneficio de la terapia.

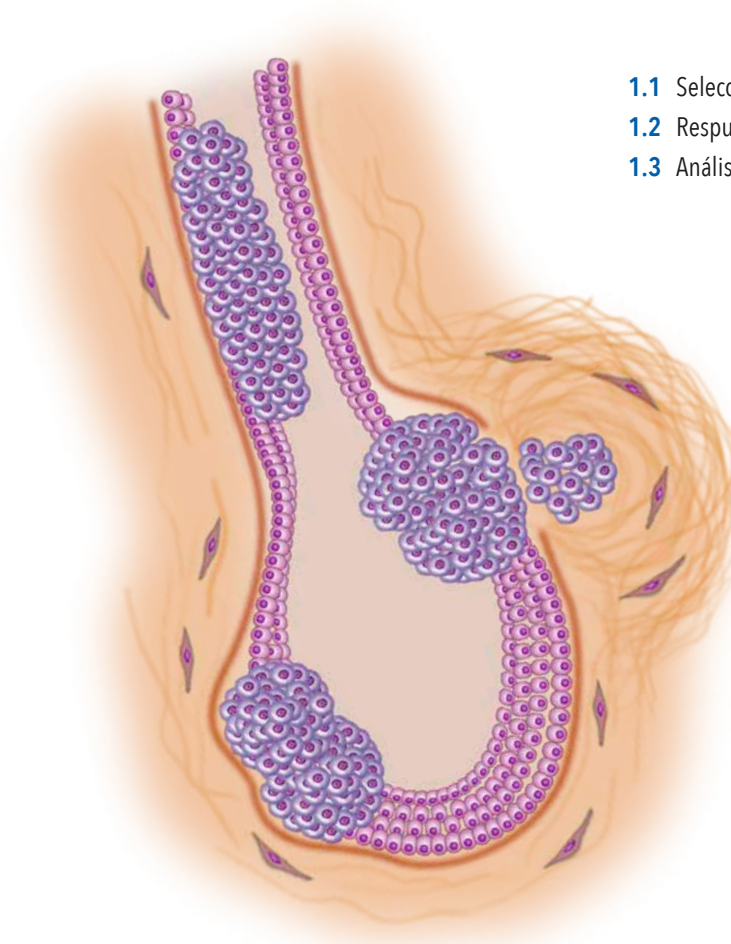
1.6

Objetivos

1. Analizar la respuesta histológica obtenida después del tratamiento con quimioterapia primaria con antraciclinas y taxanos en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en relación con la histología inicial, la estadificación, el estado de los receptores hormonales, el índice proliferativo Ki-67, la expresión de p53, y la sobreexpresión de HER-2/neu.
2. Analizar la respuesta clínica obtenida después del tratamiento con quimioterapia primaria utilizando la resonancia magnética nuclear y/o la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI, y correlacionarla con la respuesta histológica.
3. Analizar el curso clínico de los pacientes tratados con quimioterapia primaria según la respuesta histológica obtenida.
4. Correlacionar los resultados obtenidos con la literatura científica publicada.

2

Población y Métodos



- 1.1 Selección de pacientes
- 1.2 Respuesta al tratamiento
- 1.3 Análisis estadístico

2.1

Población y métodos

2.1.1 Selección de pacientes

Estudio observacional ambispectivo de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia primaria o neoadyuvante entre los años 1998 y 2005. Los pacientes incluidos fueron diagnosticados de carcinoma infiltrante de mama y la estadificación clínica comprendió los estadios IIB al IIIC de la clasificación por estadios del cáncer de mama según la American Joint Committee on Cancer (6ª edición).⁶⁷

Las muestras histológicas iniciales fueron obtenidas mediante biopsia con aguja gruesa o *punch* cutáneo. Si el material disponible era adecuado, se realizó análisis de factores pronósticos por técnicas de inmunohistoquímica para la determinación de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, p53, Ki-67, y HER-2/neu.

La evaluación clínica incluyó una historia clínica completa con exploración física que describía el tamaño tumoral, la afectación cutánea y/o axilar, una mamografía bilateral, una resonancia magnética de mamas, y en algunos pacientes se realizó una gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI.

Se incluyeron todas las pacientes que iniciaron tratamiento primario o neoadyuvante, con regímenes de quimioterapia que incluían antraciclinas y/o taxanos, tanto administrados de forma combinada o secuencial.

2.1.2 Respuesta al tratamiento

La valoración de la respuesta clínica al tratamiento se realizó mediante la exploración física, mamografía, resonancia magnética y gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI. Se consideró como respuesta clínica completa la desaparición total del tumor inicial tanto en la exploración física como en las pruebas de imagen; respuesta parcial clínica a la disminución en más del 50% del diámetro mayor clínico y/o radiológico; respuesta clínica parcial *minor* a una disminución entre el 30 y el 50%; enfermedad estable a una disminución menor del 30% o aumento no mayor del 20%; y progresión a un aumento del tumor mayor del 20% o aparición de nuevas lesiones.

La respuesta histológica se evaluó utilizando los criterios de clasificación del M.D. Anderson Cancer Center, en la cual se considera respuesta histológica completa (RCp) a la ausencia de tumor residual invasivo en mamas y en ganglios linfáticos, respuesta histológica parcial microscópica (RPpmic) a las presencia de focos microscópicos de carcinoma invasivo en ausencia de

metástasis en ganglios linfáticos, respuesta parcial (Rpp) a la presencia de carcinoma invasivo en menos del 50% del tejido mamario y/o tres o menos ganglios linfáticos afectados, y no respuesta (NRp) a la presencia de carcinoma invasivo en más del 50% del tejido mamario y/o cuatro o más ganglios linfáticos afectados.¹¹³

2.1.3 Análisis estadístico

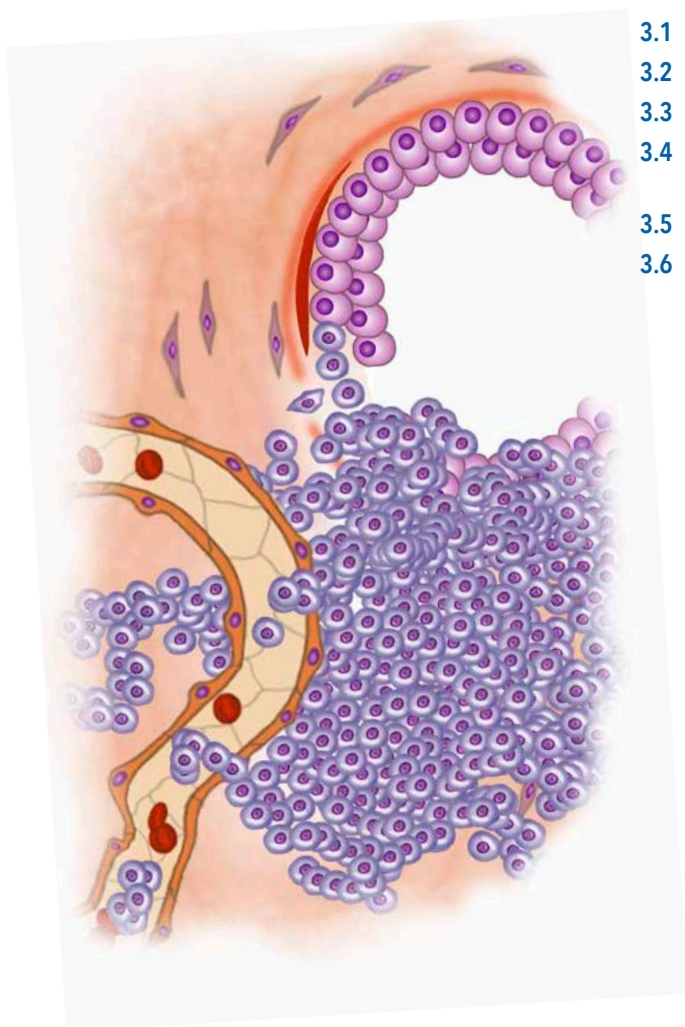
Los datos obtenidos fueron agrupados en tablas y gráficos. Para el análisis de la asociación estadística entre las diferentes variables y la respuesta histológica se utilizaron el test de Pearson χ^2 y el test exacto de Fisher.

El tiempo de supervivencia global fue calculado desde la fecha del diagnóstico a la fecha del *exitus* por cualquier causa; el tiempo de supervivencia libre de progresión desde el inicio del tratamiento con quimioterapia primaria a la fecha de progresión de enfermedad (recaída local y/o a distancia); y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de la cirugía o tratamiento local con intención radical, hasta la fecha de progresión de enfermedad, utilizando para el análisis de estimación de supervivencia el método de Kaplan y Meier, y para la comparación del tiempo de supervivencia entre grupos, el test de Log-Rank con sus variantes y el test de Tendencia para variables ordinales.

El análisis multivariado fue realizado mediante el test de regresión logística de Cox. Se consideró un nivel de significancia estadística una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó utilizando los programas informático SPSS versión 17.0 y SMALL STATA versión 9.2.

3

Resultados



- 3.1** Características demográficas y clínicas
- 3.2** Respuesta clínica a quimioterapia primaria
- 3.3** Respuesta histológica a quimioterapia primaria
- 3.4** Respuesta clínica e histológica según pruebas de imagen
- 3.5** Análisis de supervivencia
- 3.6** Impacto predictivo y pronóstico de las características estudiadas

3.1

Resultados Características demográficas y clínicas

Entre junio de 1998 y marzo de 2005, ciento catorce pacientes fueron diagnosticados de cáncer de mama localmente avanzado en la Unidad de Patología Mamaria del Parc Taulí Sabadell Hospital Universitario de Sabadell, Barcelona (tabla 11). Las edades estaban comprendidas entre 28 y 79 años, con una mediana de 52 años (figura 9). Dos pacientes eran varones y el resto mujeres. De las pacientes mujeres (n=112), el 54% eran post menopáusicas y 44% pre-peri menopáusicas. De los pacientes que recibieron tratamiento (n=114), a cuatro se le prescribió como tratamiento hormonoterapia, mientras que el restante grupo de pacientes inició quimioterapia primaria (n=110). De los pacientes tratados con quimioterapia primaria el 93% fueron evaluables para el análisis de la respuesta histológica (n=106).

En el 69% de los tumores el diagnóstico histológico fue el carcinoma ductal infiltrante y en el 18% carcinoma lobular infiltrante (figura 10). La localización más frecuente de la enfermedad fue en el 52% de los casos la mama izquierda, en el 45% la mama derecha, y 3% de neoplasias bilaterales.

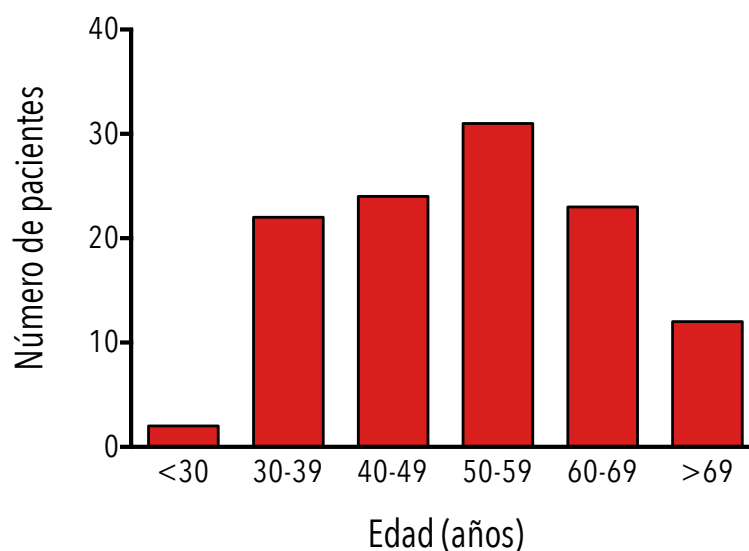


Figura 9. Distribución de los pacientes según grupo de edad

La distribución por estadios de los pacientes con cáncer de mama siguiendo la clasificación de TNM fue de tres pacientes estadio IIA (3%), diez pacientes (9%) estadio IIB, cuarenta y tres pacientes (37%) estadio IIIA, cincuenta y un pacientes (45%) estadio IIIB, y siete pacientes (6%) estadio IIIC (figura 11). El 97% de los pacientes tenía enfermedad estadio IIB a IIIC, lo que por definición es considerado como enfermedad localmente avanzada.^{84,132}

Se observó que el 47% de los tumores eran tumores T4 (afectación cutánea y/o fijación a pared torácica, carcinoma inflamatorio, etc.)⁶⁹ y en el 76% de los pacientes existían ganglios linfáticos regionales afectados en la exploración clínica o por pruebas de imagen (figuras 12 y 13).

De los 54 pacientes cuyos tumores fueron clasificados como T4 (cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica y/o piel) el 56% eran tumores con afectación cutánea (T4b) y un 17% carcinomas inflamatorios (figura 14).

Tabla 11. Características de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Características	Número	%
Total de pacientes	114	100
Edad en años		
<51	50	46
>50	60	54
Estado hormonal		
Pre menopáusicas	50	44
Post menopáusicas	62	54
Pacientes varones	2	2
Histología		
Ductal Infiltrante	79	69
Lobular Infiltrante	20	17
Carcinoma Infiltrante N.O.S	13	11
Otras	2	3
Localización		
Mama derecha	52	45
Mama izquierda	59	52
Bilateral	3	3
Estadificación clínica		
IIA	3	3
IIB	10	9
IIIA	43	37
IIIB	51	45
IIIC	7	6
Receptores Hormonales		
RE + RP +	50	43
RE + RP -	16	14
RE - RP +	4	4
RE - RP -	40	35
Desconocido	4	4
Índice proliferativo		
Ki-67>25%	45	39
Ki-67<25%	43	38
Desconocido	26	23

Tabla 11. Continuación.

Características	Número	%
Expresión p53		
+	30	26
-	52	46
No evaluado	32	28
Sobreexpresión HER-2/neu		
0+	46	40
1+	22	19
2+	10	9
3+	29	26
Desconocido	7	6
Grado Histológico		
1	4	4
2	16	15
3	47	43
No evaluable	43	38
Tratamiento inicial		
Quimioterapia primaria	110	96
Hormonoterapia	4	4

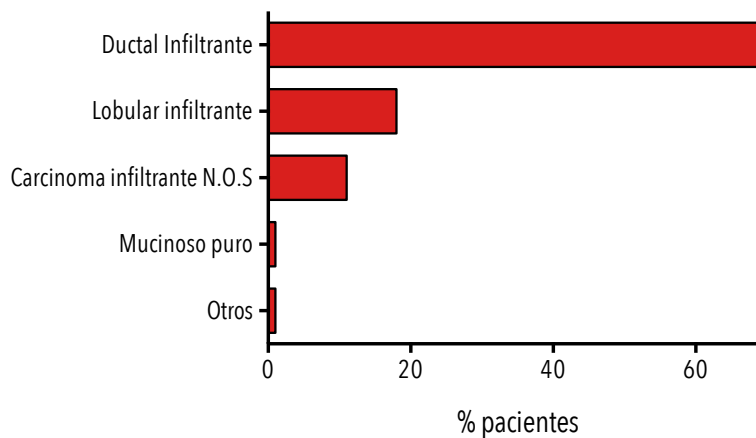


Figura 10. Distribución porcentual de los tumores según tipo histológico

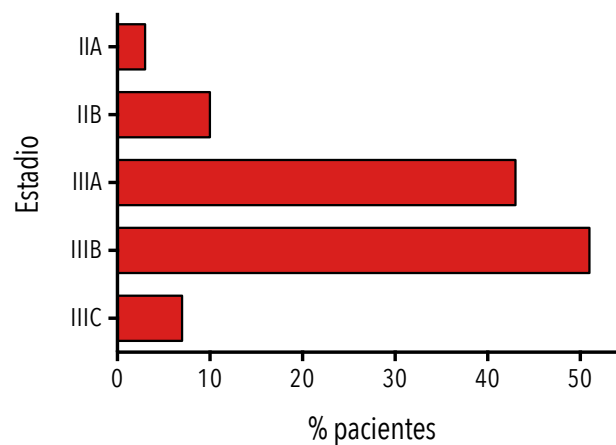


Figura 11. Distribución de los pacientes según estadio clínico

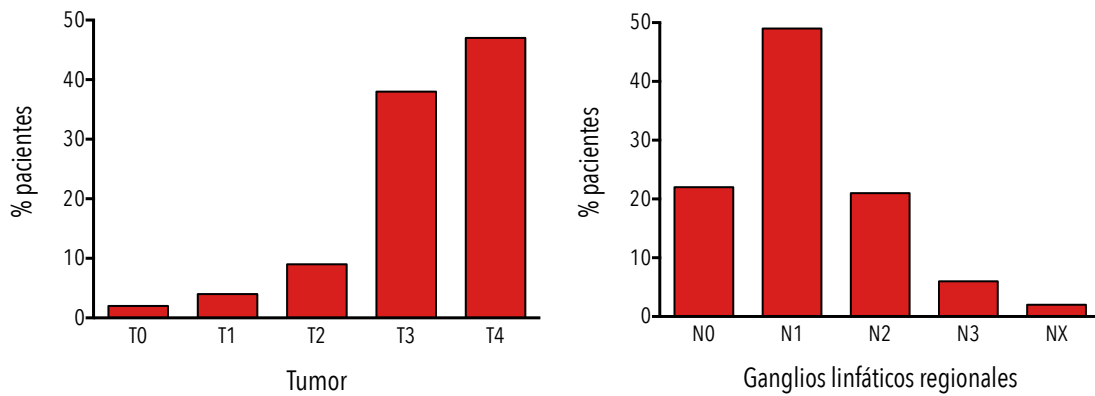


Figura 12-13. Distribución porcentual de los pacientes según TNM.

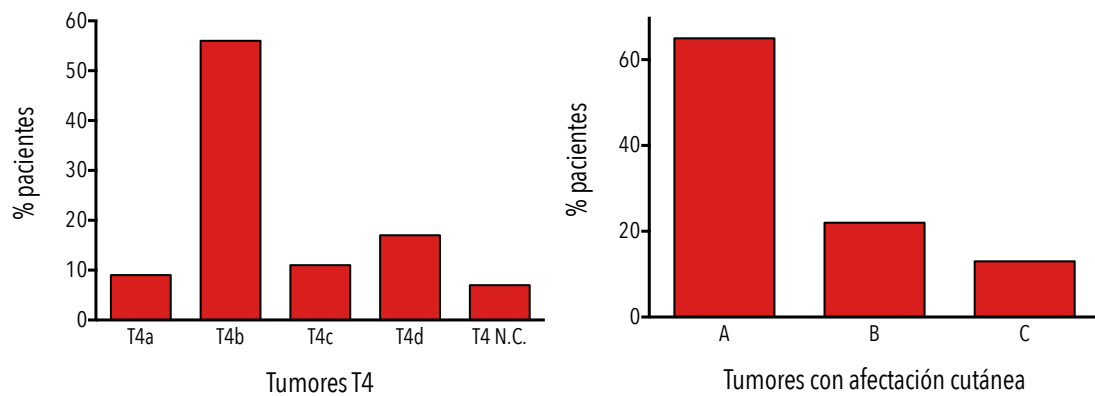


Figura 14. Distribución porcentual de los pacientes con tumores T4.

Figura 15. Distribución porcentual de los tumores con afectación cutánea según prueba diagnóstica realizada. **A:** Diagnóstico clínico: biopsia con aguja gruesa positiva y exploración física compatible. **B:** Diagnóstico mediante *punch* cutáneo. **C:** *Punch* cutáneo para confirmación de sospecha.

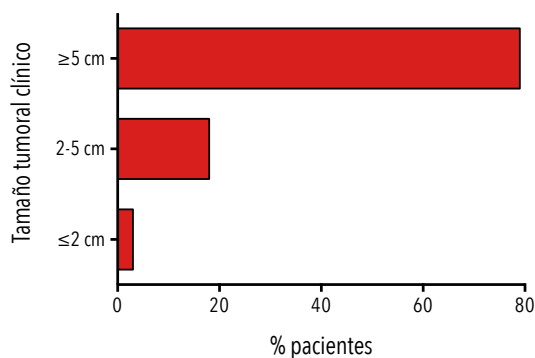


Figura 16. Distribución porcentual según tamaño tumoral medido por exploración física

De los cuarenta y cinco pacientes que tenían afectación cutánea a la exploración clínica, a dieciséis (35%) se les practicó biopsia dérmica tipo *punch*, ya sea como primera maniobra diagnóstica histológica (63%) o para confirmar la sospecha clínica de afectación cutánea (37%). La afectación de pared torácica fue demostrada en once pacientes mediante la utilización de la resonancia magnética de mama (figura 15).

El tamaño tumoral medido por exploración física estuvo comprendido entre 1,5 a 15 cm con una mediana de tamaño tumoral de 6 cm. El 79% de las lesiones medidas eran mayores o iguales a 5 cm (figura 16). La resonancia magnética nuclear (RMN) de mamas fue realizada al diagnóstico en el 94% de los pacientes y en el 82% antes del tratamiento local de la enfermedad (figura 17). La mediana del tamaño tumoral medido por RMN fue de 5,7 cm (rango compren-

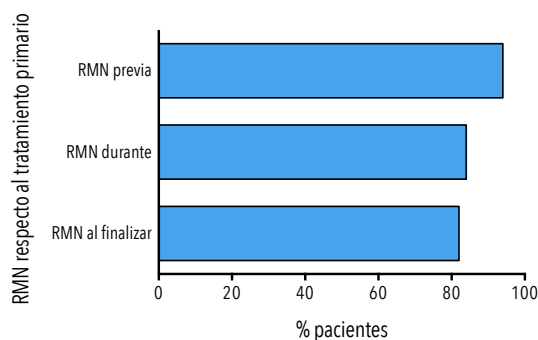


Figura 17. Distribución porcentual de los pacientes según la realización de RMN de mama.

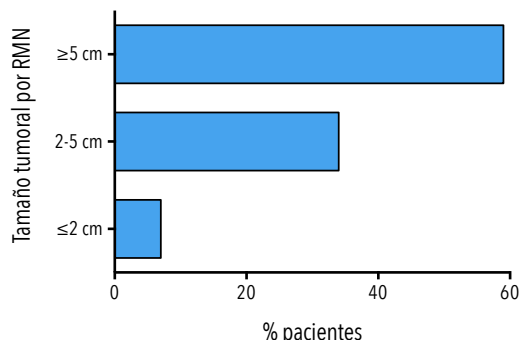


Figura 18. Distribución porcentual según tamaño tumoral medido por RMN de mama.

dido entre 1 y 11 cm). El 59% de las lesiones medidas por RMN eran mayores o iguales a 5 cm (figura 18). La gammagrafía ^{99m}Tc-MIBI se realizó en sesenta y ocho pacientes (61%) antes de iniciar el tratamiento primario y en cincuenta y cinco pacientes (50%) antes del tratamiento locorregional (figura 19).

La exploración clínica demostró afectación tumoral en la mama en el 95% de los pacientes examinados. La detección de enfermedad en mama y ganglios linfáticos fue en 67% de los pacientes. La RMN demostró enfermedad en la mama en el 99% de los pacientes examinados, con detección ganglionar regional en el 40% de los pacientes. La gammagrafía ^{99m}Tc-MIBI mostró actividad patológica del trazador en el 100% de los pacientes evaluados mediante esta técnica, con demostración de afectación en mama y axila en el 61% de los casos (figura 20).

La agrupación de los pacientes según el estado de los receptores hormonales mostró que el 56,4% de los tumores expresaban receptor de estrógeno (RE) y el 46,4% receptor de progesterona (RP), con un 3,6% de casos desconocidos. Al reagrupar la expresión de ambos receptores se observó que el 42,7% de los pacientes eran receptor de estrógeno y receptor de progesterona positivo (RE+ RP+), el 13,6% RE positivo y RP negativo (RE+ RP-), el 3,6% RE negativo y RP positivo (RE- RP+), el 36,4% RE y RP negativo (RE- RP-), y el 3,6% desconocido (figura 21). El índice proliferativo se consideró alto si era superior al 25% y la expresión de p53 se consideró positiva si era mayor al 10%. De los pacientes analizados 39% tenían tumores con alto índice proliferativo Ki-67 y con un 26% positividad para el p53. No se conoció el índice proliferativo ni la expresión de p53 en el 23% y 28% de los tumores, respectivamente (figura 22). La sobre expresión del antígeno de superficie HER-2/neu fue positiva (3+) en el 26,4% de los tumores analizados, negativa en el 68,2%, y desconocida en el 5,5% (figura 23). Cincuenta

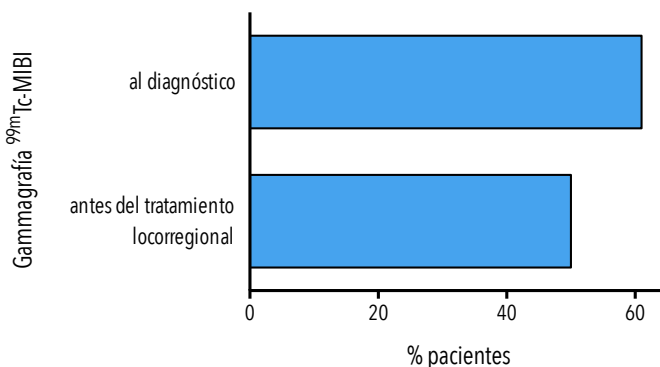


Figura 19. Distribución porcentual de los pacientes según la realización de Gammagrafía ^{99m}Tc-MIBI.

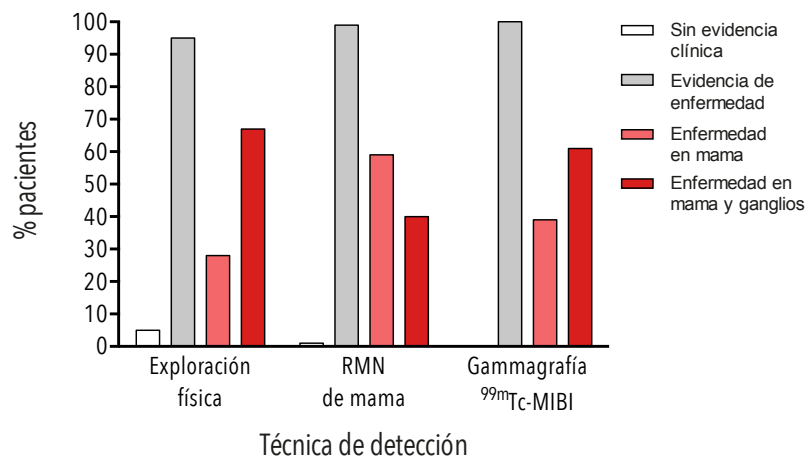


Figura 20. Distribución porcentual de los pacientes según técnicas de detección de enfermedad.

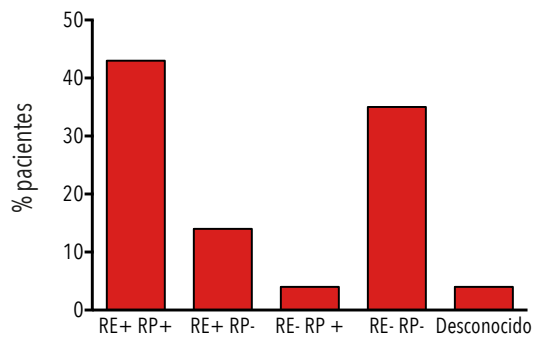


Figura 21. Distribución de los tumores según el estado del receptor hormonal.

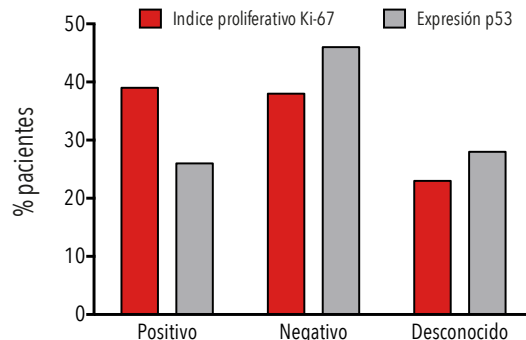


Figura 22. Distribución porcentual de los tumores según índice proliferativo Ki-67 y expresión de p53.

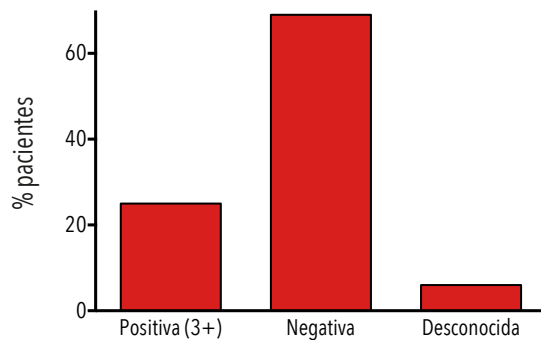


Figura 23. Distribución porcentual de los tumores según sobre expresión de HER-2/neu.

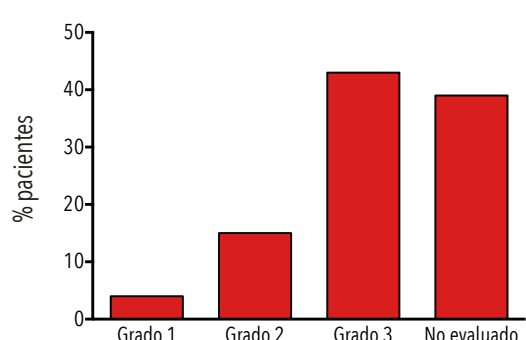


Figura 24. Distribución porcentual de los tumores según grado histológico.

pacientes (43%) tenían tumores de alto grado histológico (grado 3) y sólo cuatro pacientes (4%) tumores bien diferenciados. En un 39% de los pacientes no se evaluó el grado histológico en la biopsia inicial (figura 24).

Al agrupar a los tumores según el posible subgrupo molecular de cáncer de mama utilizando la sobreexpresión del HER-2/neu y el estado de los receptores hormonales, se observó que el 26,4% de los pacientes podrían corresponder con el subgrupo tipo ErBB2 (tumores HER-2/

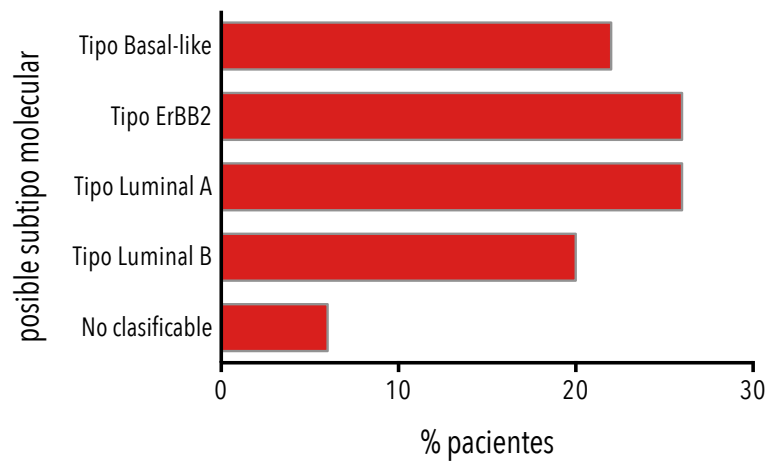


Figura 25. Distribución porcentual de los tumores según posible subtipo molecular de cáncer de mama.

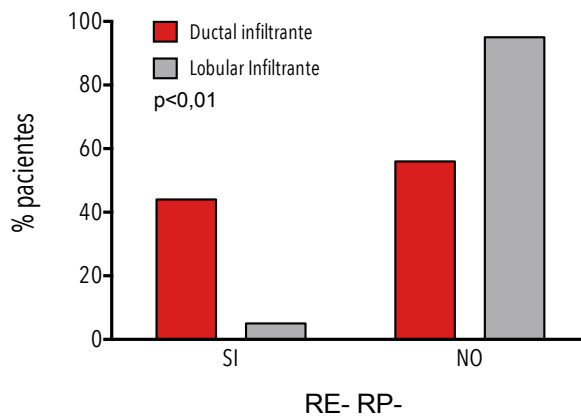


Figura 26. Distribución porcentual de los pacientes con histologías más frecuentes según la expresión de receptores de estrógenos y progesterona.

neu positivo), el 21,8% con el subgrupo tipo basal *like* (tumores receptores hormonales y HER-2/neu negativos), el 20,0% con el subgrupo tipo Luminal B, y el 25,5% con el subgrupo tipo Luminal A (figura 25). De los pacientes con histología ductal infiltrante, el 44% tenían tumores RE- RP-, mientras que sólo el 5% de los pacientes con tumores tipo lobular infiltrante eran RE- RP-. Al aplicar el test estadístico de Pearson χ^2 se obtuvo una $p < 0,01$, siendo por tanto la diferencia estadísticamente significativa (figura 26).

De los ciento catorce pacientes que realizaron tratamiento primario, el

96% (n=110) iniciaron tratamiento con quimioterapia primaria o neoadyuvante y el 4% restante tratamiento hormonal neoadyuvante. Los pacientes tratados con quimioterapia recibieron regímenes con antraciclinas y taxanos en 100% de los casos. A sólo un 3% de los pacientes se les añadió trastuzumab a la pauta de quimioterapia primaria utilizada, debido a que la mayoría de pacientes fueron incluidos en el estudio antes de la aparición de los primeros resultados que mostraban el beneficio del trastuzumab en el tratamiento primario del cáncer de mama HER-2 positivo.¹³³ La epirrubicina fue el tipo de antraciclina más utilizada (98%) y el docetaxel el taxano más utilizado (92%). La segunda antraciclina más utilizada fue la doxorubicina liposomal (2%) y el paclitaxel fue el segundo taxano más utilizado (8%). En el 94% de los pacientes tratados con antraciclinas y taxanos, la administración se realizó de forma secuencial: antraciclina seguido de taxano (figura 27).

Los esquemas de quimioterapia primaria incluían alquilantes y antimetabolitos en combinación con antraciclinas, y taxanos en monoterapia o combinados con antraciclinas. El alquilante ciclofosfamida se utilizó en el 98% de los esquemas que incluían antraciclinas. El antimetabolito 5-Fluorouracilo se utilizó en combinación con antraciclinas y alquilantes en el 4% de los pacientes (figura 28). En la tabla 12 se resumen los diferentes esquemas de quimioterapia primaria utilizados, y se describen las dosis y forma de administración.

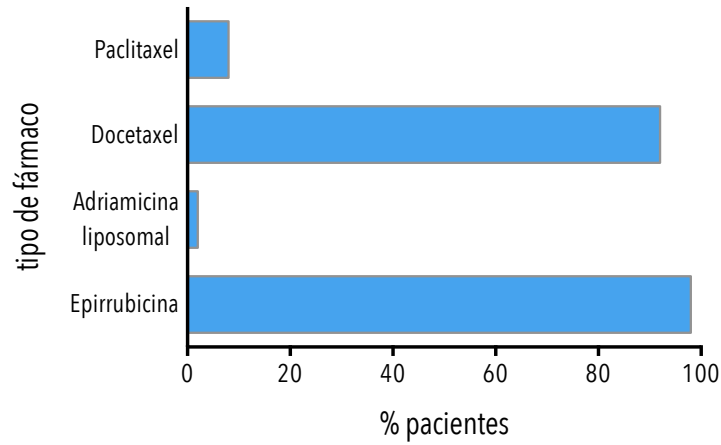


Figura 27. Distribución porcentual según el tipo de antraciclina o taxano utilizado.

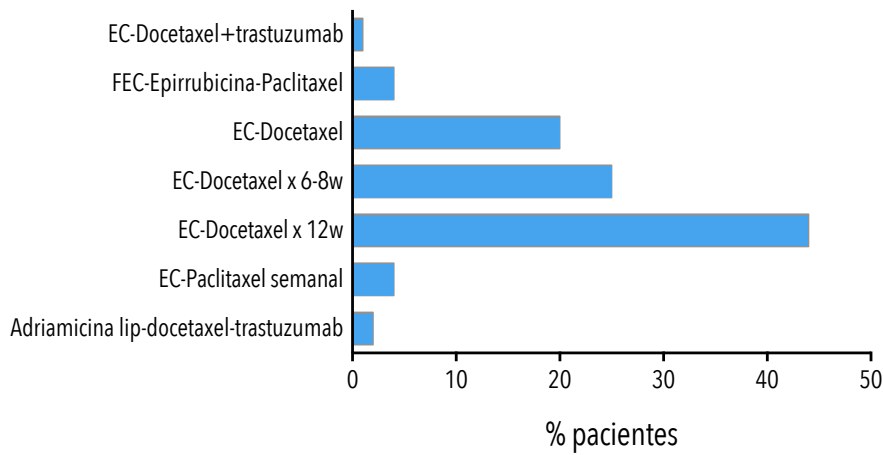


Figura 28. Distribución porcentual de los pacientes según esquema de quimioterapia primaria utilizado. w: semana.

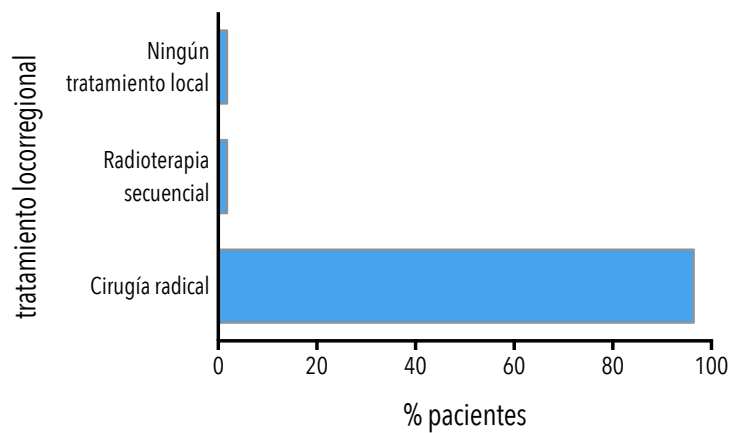


Figura 29. Distribución porcentual según tipo de tratamiento locoregional realizado posterior a quimioterapia primaria.

Se realizó cirugía posterior al tratamiento primario a ciento seis pacientes (96,4%); radioterapia secuencial a quimioterapia primaria a dos pacientes (1,8%); y ningún tratamiento locorregional a dos pacientes (1,8%). La mastectomía radical modificada fue el tratamiento quirúrgico más frecuente (72,6%), seguido de la tumorectomía con vaciado ganglionar axilar (18,9%), la cuadrantectomía con vaciado ganglionar axilar (7,5%), y la linfadenectomía axilar exclusiva (tumores cT0) en los pacientes restantes (figuras 29 y 30).

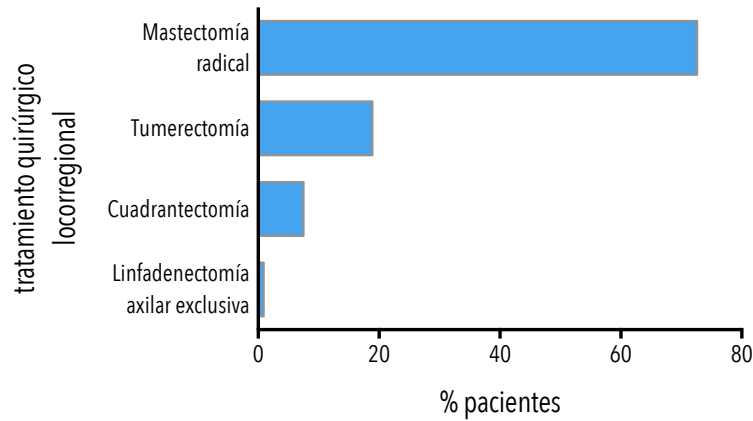


Figura 30. Distribución porcentual de los pacientes según tipo de cirugía realizada.

TABLA 12. Regímenes de quimioterapia primaria utilizados para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado

Regímenes de quimioterapia primaria	Fármacos utilizados	Dosis y forma de administración	Pacientes tratados N=110 (%)
EC→Paclitaxel semanal	Epirrubicina / Ciclofosfamida <i>seguido de</i> Paclitaxel	90 mg/m ² EV c/21 días x 3-4 ciclos 600 mg/m ² EV c/21 días x 3-4 ciclos <i>seguido de</i> 175 mg/m ² EV semanal x 6 sem	5(4%)
EC→Docetaxel semanal (12 sem)	Epirrubicina / Ciclofosfamida <i>seguido de</i> Docetaxel	90 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos 600 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos <i>seguido de</i> Docetaxel 35 mg/m ² EV semanal x 12 sem	48(44%)
EC→Docetaxel semanal (6-8 sem)	Epirrubicina Ciclofosfamida <i>seguido de</i> Docetaxel	90 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos 600 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos <i>seguido de</i> 35 mg/m ² EV semanal x 6-8 sem	28(25%)

(continúa)

TABLA 12. Regímenes de quimioterapia primaria (continuación)

Regímenes de quimioterapia primaria	Fármacos utilizados	Dosis y forma de administración	Pacientes tratados N=110 (%)
EC→Docetaxel	Epirrubicina Ciclofosfamida <i>seguido de</i> Docetaxel	90 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos 600 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos <i>seguido de</i> 100 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos	22(20%)
FEC→EPI-Paclitaxel	Régimen FEC x 3 ciclos <i>seguido de</i> Epirrubicina Paclitaxel	5-Fluorouracilo / Epirrubicina / Ciclofosfamida <i>seguido de</i> 75 mg/m ² EV c/21 días x 3 ciclos 175 mg/m ² EV c/21 días x 3 ciclos	4(4%)
Doxorrubicina liposomal - Docetaxel - Trastuzumab	Doxorrubicina liposomal Docetaxel Trastuzumab	35 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos 75 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos 6 mg/kg EV c/21 días x 4 ciclos	2(2%)
EC→Docetaxel - Trastuzumab semanal	Epirrubicina Ciclofosfamida <i>seguido de</i> Docetaxel Trastuzumab	90 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos 600 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos <i>seguido de</i> 100 mg/m ² EV c/21 días x 4 ciclos 4 mg/kg (dosis de carga) <i>seguido de</i> 2 mg/kg semanal	1(1%)

3.2

Resultados Respuesta clínica a quimioterapia primaria

De los ciento diez pacientes que realizaron tratamiento con quimioterapia primaria, el 40,0% obtuvo respuesta completa clínica y el 47,3% respuesta parcial clínica, para una tasa de respuesta objetiva clínica (respuestas completas + respuestas parciales) del 87,3%. Hubo un 8,2% de respuestas parciales menores, un 2,7% de enfermedad estable, y un 1,8% de pacientes que progresaron durante el tratamiento primario (tabla 13 y figura 31).

El estudio de la respuesta clínica completa según la edad y el estado hormonal de los pacientes no demostró diferencias estadísticamente significativas, siendo la tasa de respuesta clínica completa del 40,0% para el grupo de pacientes mayores de 50 años, del 40,0% para los pacientes con 50 o menos años, del 41,4% para las pacientes post menopáusicas y del 40,0% para las pacientes pre menopáusicas (tabla 14 y figura 32).

Al analizar la tasa de respuesta clínica completa según la histología inicial se observó que el 44,0% de los pacientes con histología ductal infiltrante lograron respuesta clínica completa, en comparación con el 30,0% de los pacientes con histología lobular infiltrante, y el 33,3% de los pacientes con otras histologías (carcinoma infiltrante N.O.S., mucinoso, etc.). Al aplicar el test de Pearson χ^2 se obtuvo un valor de $p=0,447$, no existiendo diferencias significativas (tabla 15 y figura 33).

Tabla 13. Respuesta clínica a quimioterapia primaria.

Respuesta clínica	Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Enfermedad estable	3	2,7	2,7
Progresión	2	1,8	4,5
Respuesta completa	40	40,0	44,5
Respuesta parcial menor	9	8,2	52,7
Respuesta parcial	52	47,3	100,0
Total	110	100,00	

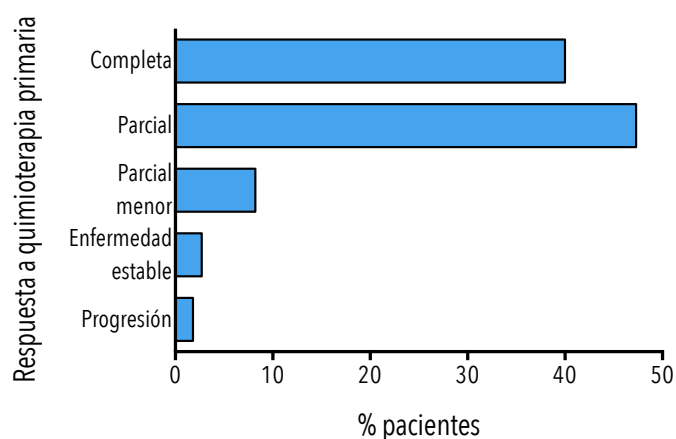


Figura 31. Distribución porcentual de los pacientes según respuesta clínica a quimioterapia primaria.

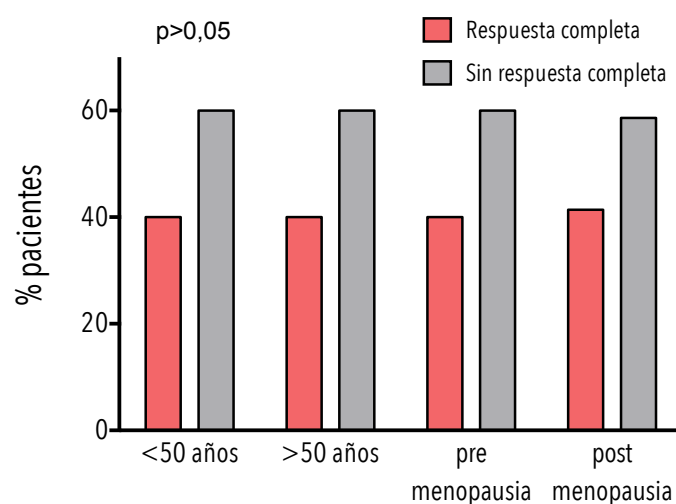


Figura 32. Distribución porcentual de la respuesta clínica completa según la edad y el estado hormonal de los pacientes.

TABLA 14. Respuesta clínica a quimioterapia primaria según grupo de edad y estado hormonal de los pacientes.

Respuesta clínica	Edad > 50 años n (%)		Post menopausia n (%)	
	No	Si	No	Si
Respuesta completa	20 (40,00)	24 (40,00)	20 (40,00)	24 (41,38)
Respuesta parcial menor	3 (10,00)	6 (8,18)	2 (4,00)	7 (12,07)
Respuesta parcial	24 (46,67)	28 (47,27)	25 (50,00)	25 (43,10)
Enfermedad estable	2 (1,67)	1 (2,73)	2 (4,00)	1 (1,72)
Progresión	1 (1,67)	1 (1,82)	1 (2,00)	1 (1,72)
Total	50 (100,00)	60 (100,00)	50 (100,00)	58 (100,00)

Tabla 15. Respuestas clínicas completas según expresión de receptores hormonales.

Respuesta clínica completa	Receptor de Estrógeno			Receptor de Progesterona		
	+	-	?	+	-	?
Si	19	22	3	16	25	3
%	30,65	50,00	75,00	31,37	45,45	75,00
No	43	22	1	35	30	1
%	69,35	50,00	25,00	68,63	54,55	25,00
Total	62	44	4	51	55	4
%	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

+: positivo, -: negativo, ?: desconocido

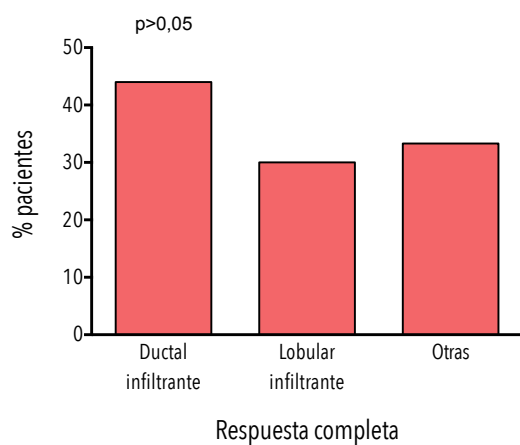


Figura 33. Distribución porcentual de la respuesta clínica completa según la histología

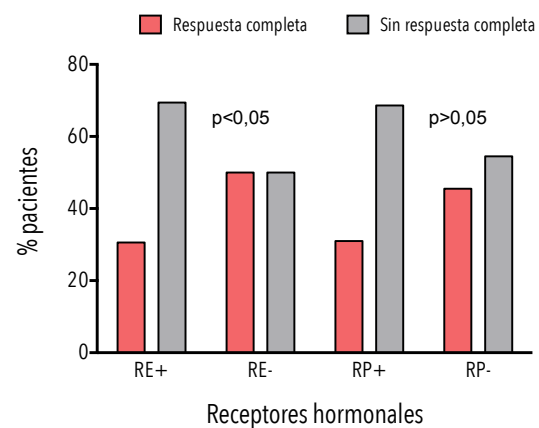


Figura 34. Distribución porcentual de la respuesta clínica completa a quimioterapia primaria según el estado de los receptores hormonales.

El análisis estadístico según la expresión de los receptores hormonales demostró que los pacientes con tumores con RE positivo obtuvieron un 30,6% de respuestas clínicas completas, mientras que los pacientes con tumores con RE negativo obtuvieron un 50,0% de respuestas clínicas completas, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Los pacientes con tumores RP positivo obtuvieron un 31,4% de respuestas clínicas completas y los pacientes con tumores RP negativo un 45,5% de respuestas clínicas completas, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (tabla 16 y figura 34).

Al agrupar a los tumores según la expresión tanto de RE como de RP se observó que la tasa de respuesta clínica completa fue del 52,5% en los pacientes con tumores RE y RP negativos (RE- RP-), y del 30,3% en aquellos pacientes con tumores que expresaban uno o ambos receptores. Utilizando el test de Pearson χ^2 se obtiene una $p = 0,023$, existiendo por tanto diferencias estadísticamente significativas (figura 35).

Con respecto a la sobreexpresión de HER-2/neu se observó que la tasa de respuesta clínica completa fue del 37,9% en los pacientes con tumores HER-2/neu positivo 3+, del 22,2% en tumores HER-2/neu negativo 2+, del 36,4% en tumores HER-2/neu negativo 1+, y del 47,7% en tumores HER-2/neu negativo 0+. El análisis estadístico no demostró diferencias significativas, con un valor de $p = 0,486$ (figura 36).

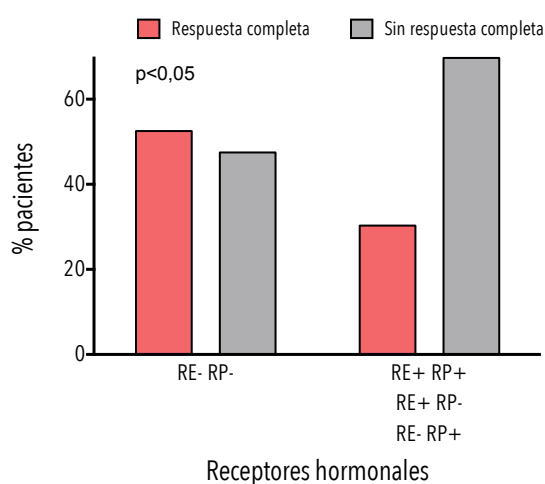


Figura 35. Distribución porcentual de los pacientes que obtuvieron respuesta clínica completa según la expresión de receptores hormonales (agrupados).

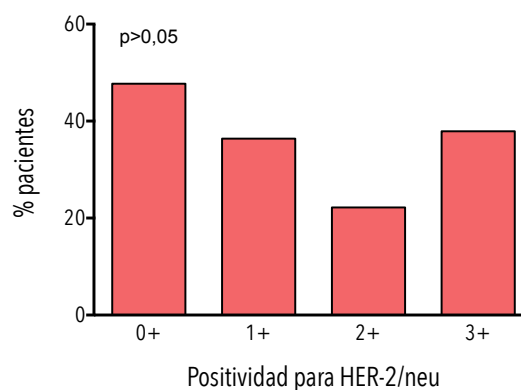


Figura 36. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta clínica completa a quimioterapia primaria según la sobreexpresión de HER-2/neu.

Tabla 16. Valoración de la respuesta clínica a quimioterapia primaria según histología, receptores hormonales, expresión de HER-2/neu, p53, Ki67 y grado histológico.

Respuesta clínica a quimioterapia primaria	Si	No	No valorado	p*
Respuesta completa	44	66	0	
Ductal infiltrante	33	42	0	>0,05
Lobular infiltrante	6	14	0	>0,05
Otras histologías	5	10	0	>0,05
RE+/RE-	19/22	43/22	4	<0,05
RP+/RP-	16/25	35/30	4	>0,05
HER-2/neu 3+/HER-2/neu -	11/31	18/44	6	>0,05
p53+/p53-	11/20	20/30	29	>0,05
Ki67 positivo/Ki67 neg	19/14	27/26	24	>0,05
Alto grado histológico si/no	26/3	36/2	43	-
Respuesta parcial menor	9	101	0	
Ductal infiltrante	5	70	0	>0,05
Lobular infiltrante	1	19	0	-
Otras histologías	3	12	0	-
RE+/RE-	4/4	58/40	4	-
RP+/RP-	3/5	48/50	4	-
HER-2/neu 3+/HER-2/neu -	1/6	28/69	6	-
p53+/p53-	0/6	31/44	29	-
Ki67 positivo/Ki67 neg	5/2	41/38	24	>0,05
Alto grado histológico si/no	7/0	55/5	43	-

* Test de Pearson χ^2

Tabla 16. Valoración de la respuesta clínica a quimioterapia primaria (continuación).

Respuesta clínica a quimioterapia primaria	Si	No	No valorado	p*
Respuesta parcial	52	58	0	
Ductal infiltrante	33	42	0	>0,05
Lobular infiltrante	13	7	0	>0,05
Otras histologías	6	9	4	-
RE+/RE-	37/15	25/29	4	<0,05
RP+/RP-	31/21	20/34	6	<0,05
HER-2/neu 3+/HER-2/neu -	13/37	16/38	29	>0,05
p53+/p53-	16/24	15/26	24	>0,05
Ki67 positivo/Ki67 neg	19/22	27/18	43	>0,05
Alto grado histológico si/no	25/1	37/4		-
Ausencia de respuesta	0	3	0	
Ductal infiltrante	0	2	0	-
Lobular infiltrante	0	0	0	-
Otras histologías	0	1	0	-
RE+/RE-	0	1/2	0	-
RP+/RP-	0	0/3	0	-
HER-2/neu 3+/HER-2/neu -	0	3/0	0	-
p53+/p53-	0	3/0	0	-
Ki67 positivo/Ki67 neg	0	2/1	0	-
Alto grado histológico si/no	0	3/02	0	-
Progresión	0	2	0	
Ductal infiltrante	0	2	0	-
Lobular infiltrante	0	0	0	-
Otras histologías	0	0	0	-
RE+/RE-	0	1/1	0	-
RP+/RP-	0	1/1	0	-
HER-2/neu 3+/HER-2/neu -	0	1/1	0	-
p53+/p53-	0	1/0	0	-
Ki67 positivo/Ki67 neg	0	0/2	0	-
Alto grado histológico si/no	0	1/1	0	-

* Test de Pearson χ^2

En tumores con elevado índice proliferativo la tasa de respuesta clínica completa fue del 41,3%, y del 35,0% en tumores con índices proliferativos menores al 25% ($p=0,549$) (figura 37). En tumores p53 positivo la tasa de respuesta clínica completa fue del 35,5% y del 40,0% en tumores p53 negativo ($p=0,684$) (figura 38). En pacientes con tumores pobremente diferenciados (grado histológico 3) la tasa de respuesta clínica completa fue del 48,9% (23 de 47 pacientes), del 18,8% (3 de 16 pacientes) en tumores moderadamente diferenciados (grado histológico 2),

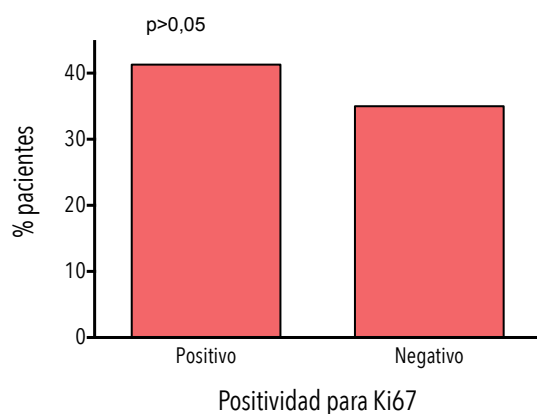


Figura 37. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta clínica completa según índice proliferativo.

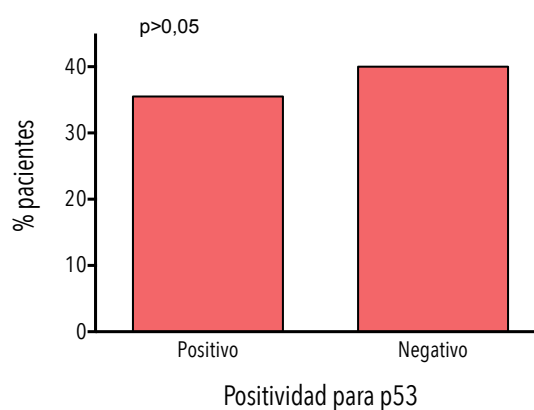


Figura 38. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta clínica completa según la expresión de p53.

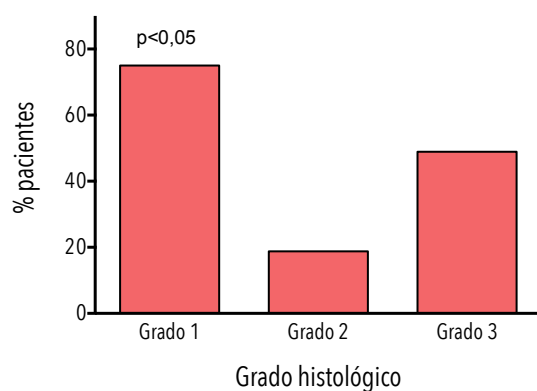


Figura 39. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta clínica completa según el grado histológico.

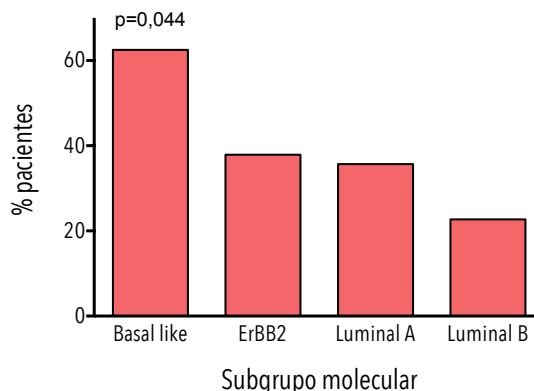


Figura 40. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta clínica completa según el posible subgrupo molecular.

y del 75,0% (3 de 4 pacientes) en tumores bien diferenciados (grado histológico 1). Al aplicar el test de Pearson χ^2 se obtuvo un valor de $p=0,069$, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (figura 39).

Al realizar el análisis de la tasa de respuesta clínica completa según el posible subgrupo molecular de cáncer de mama, observamos que los pacientes con posible neoplasia de mama tipo Basal *like* (RE- RP- HER-2/neu-) obtuvieron una tasa de respuesta clínica completa del 62,5% (15 de 24 pacientes); los pacientes con posible neoplasia de mama ErBB2 (RE-/+ RP-/+ HER-2/neu+) un 37,9% (11 de 29 pacientes) de respuestas clínicas completas; los del subgrupo Luminal A (RE+ RP+ HER-2/neu-) un 35,7% (10 de 28 pacientes) de respuestas; y, los del subgrupo Luminal B un 22,7% (5 de 22 pacientes) de respuestas clínicas completas, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,044$) (figura 40).

En el análisis de la tasa de respuesta clínica completa según el tipo de esquema de quimioterapia primaria utilizado mostró una tasa de respuesta clínica completa del 100% (2 de 2 pacientes) en los pacientes tratados con doxorubicina liposomal-Docetaxel-Trastuzumab, del 100% (1 de 1 paciente) en los pacientes tratados con EC→Docetaxel+Trastuzumab, del 60,0% (3 de 5 pacientes) en los tratados con el esquema EC→Paclitaxel semanal, del 40,9% (9 de 22

pacientes) en los tratados con EC→Docetaxel, del 39,3% (11 de 28 pacientes) en los tratados con EC→Docetaxel semanal (6-8 sem), y del 37,5% (18 de 48 pacientes) en los tratados con el esquema EC→Docetaxel semanal (12 sem). No hubo respuestas clínicas completas en los pacientes tratados según el esquema FEC→EPI-Paclitaxel (figura 41).

En la tabla 16 se resume el análisis estadístico realizado sobre la tasa de respuesta clínica a quimioterapia primaria (completa, parcial *minor*, parcial, ausencia de respuesta y progresión).

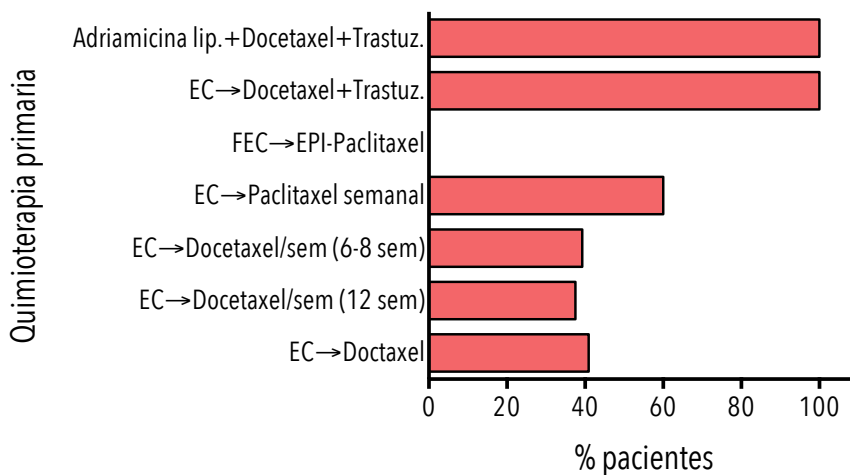


Figura 41. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta clínica completa según el esquema de quimioterapia primaria realizado.

3.3

Resultados

Respuesta histológica a quimioterapia primaria

El estudio de anatomía patológica de las piezas quirúrgicas obtenidas demostró respuesta histológica completa (ausencia de enfermedad tumoral en la mama y en los ganglios linfáticos axilares examinados) en el 17,9% de los pacientes operados (n=102); respuesta parcial microscópica (enfermedad microscópica en la mama con ausencia de afección ganglionar linfática) en el 12,3%; respuesta histológica parcial en 43,4%; y ausencia de respuesta histológica en el 26,4% restante (figura 42).

La mediana del tamaño histológico fue de 1,5 cm con un rango entre 0 y 12 cm. En el 19% de las piezas quirúrgicas examinadas se demostró ausencia de tumor primario (pT0); en el 13% tumores menores de 0,2 cm (pT1mic); en el 26% tumores menores o iguales a 2 cm (pT1a-c); en el 10% tumores mayores de 2 cm pero menores o iguales a 5 cm (pT2); en el 17% tumores mayores de 5 cm (pT3); en el 12% tumores con afectación dérmica o de musculatura profunda (pT4); y en el 3% restante tumores no evaluables (pTX) (figura 43).

La distribución de los pacientes según la afectación ganglionar posterior a quimioterapia primaria mostró ausencia de enfermedad en ganglios linfáticos axilares examinados en el 39% (pN0); afectación en uno a tres ganglios linfáticos en el 35% (pN1); afectación en cuatro a diez ganglios linfáticos en el 16% (pN2); afectación en más de diez ganglios linfáticos en el 9% (pN3); y afectación no demostrable (pNX) en el 1% restante (figura 44).

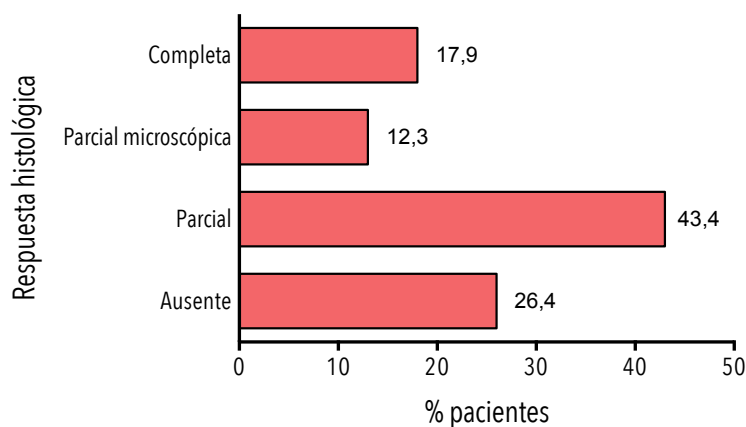


Figura 42. Distribución de los pacientes según tipo de respuesta histológica obtenida con quimioterapia primaria.

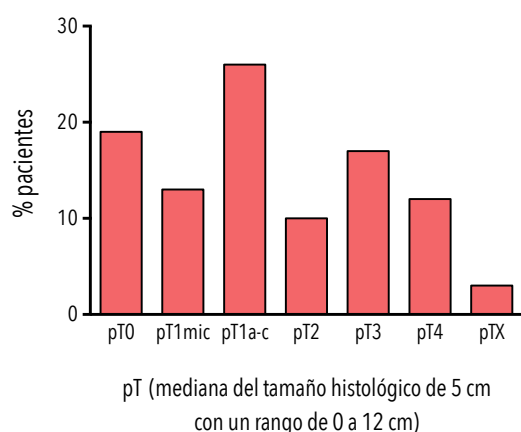


Figura 43. Distribución porcentual de los pacientes según tamaño tumoral posterior a quimioterapia primaria (pT).

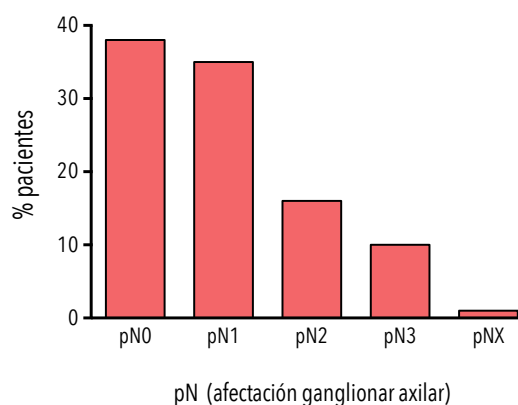


Figura 44. Distribución porcentual de los pacientes según afectación ganglionar posterior a quimioterapia primaria (pN).

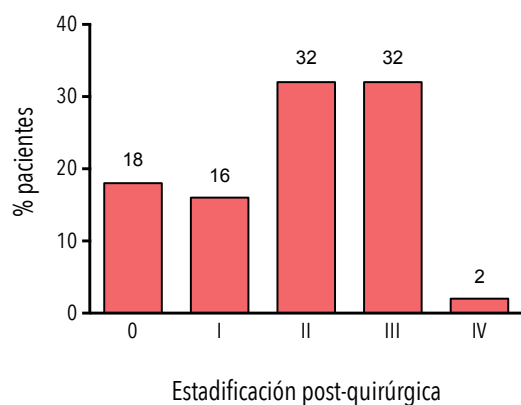


Figura 45. Distribución porcentual de los pacientes según estadificación post quirúrgica.

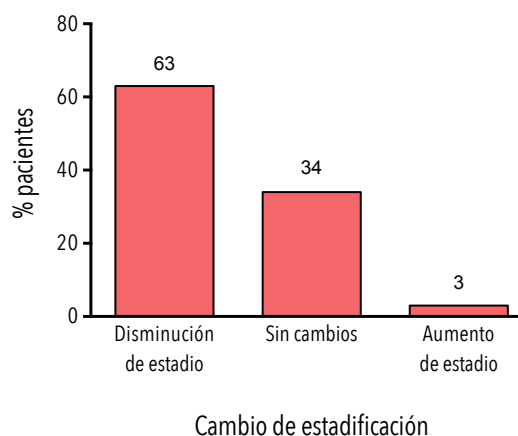


Figura 46. Distribución porcentual de los pacientes según mejoría del estadio de la enfermedad después de quimioterapia primaria.

La estadificación según TNM basada en los resultados de histopatología mostraron que el 18% de los pacientes tratados con quimioterapia primaria eran estadio 0, el 16% estadio I, el 32% estadio II, el 32% estadio III, y el 2% estadio IV (figura 45). Se observó que el 34% de los pacientes no presentaron cambios con respecto a la estadificación inicial, un 63% presentó reducción del estadio de la enfermedad, y un 3% un aumento en la estadificación de la enfermedad (figura 46).

En los pacientes con enfermedad residual en la mama (n=82) el tipo histológico más frecuente correspondió a carcinoma ductal infiltrante (76% de los casos) seguido del carcinoma lobular infiltrante en el 18%, y de otras histologías en el 6% restante (figura 47).

Al analizar las respuestas histológicas completas (RCp) según la histología al diagnóstico se observó que el 95% correspondían a carcinoma ductal infiltrante y el 5% restante a carcinoma infiltrante N.O.S.. No se observó ninguna respuesta histológica completa en los pacientes con histología inicial de carcinoma lobular infiltrante, siendo las diferencias observadas estadísticamente significativas, con una $p < 0,05$ (figura 48).

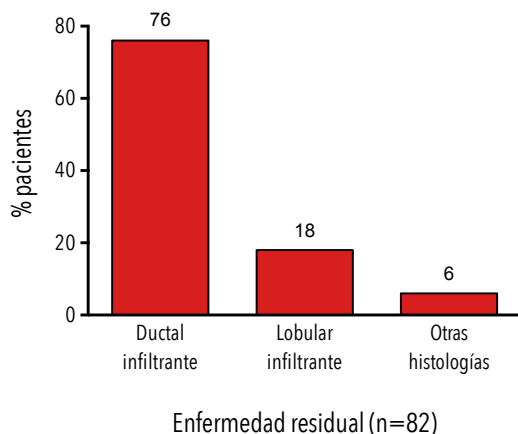


Figura 47. Distribución porcentual de los pacientes tratados con quimioterapia primaria según el tipo de enfermedad residual en la pieza quirúrgica.

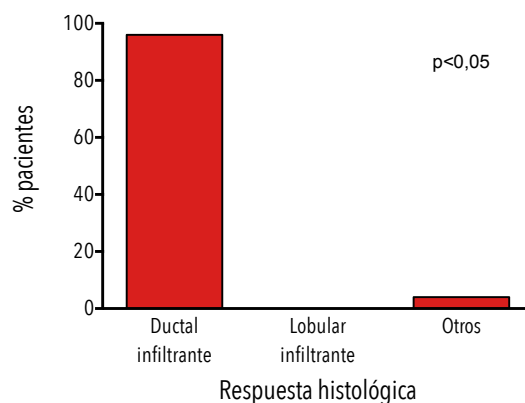


Figura 48. Distribución porcentual de las respuestas histológicas completas según la histología al diagnóstico.

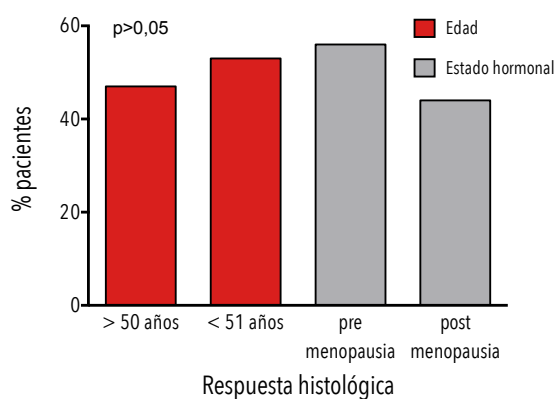


Figura 49. Distribución porcentual de las respuestas histológicas completas según grupo de edad y el estado hormonal de los pacientes tratados con quimioterapia primaria.

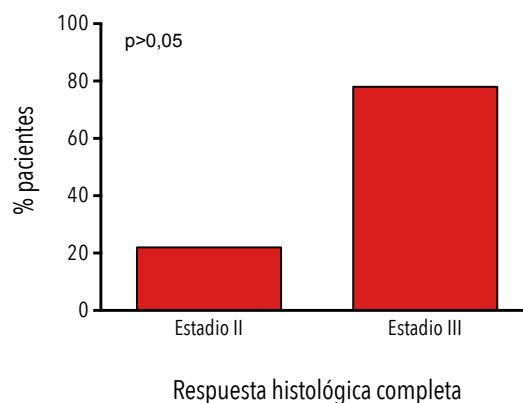


Figura 50. Distribución porcentual de los pacientes que obtuvieron respuesta histológica completa según el estadio clínico al diagnóstico.

Al evaluar la respuesta histológica completa según la edad de los pacientes se observó que el 47% de las respuestas fueron obtenidas en pacientes mayores de 50 años y el 53% en pacientes menores de 50 años, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Igualmente no se observaron diferencias estadísticas en relación con el estado hormonal de las pacientes (figura 49).

El 79% de las respuestas histológicas completas se observaron en pacientes con enfermedad estadio III y el 21% en pacientes con enfermedad estadio II. Al aplicar el test de Pearson χ^2 se obtuvo un $p=0,139$, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (figura 50).

En relación con el análisis de la respuesta histológica completa y los factores biológicos, se observó que quince pacientes que obtuvieron respuesta histológica completa con quimioterapia primaria tenían tumores de alto grado histológico (grado 3), mientras que no se observaron respuestas histológicas completas en pacientes con tumores con grado histológico bajo o moderado (grados 1 y 2). El análisis estadístico utilizando el test de Pearson χ^2 mostró diferencias significativas, con un valor de $p=0,003$ (figura 51).

Los pacientes con tumores RE positivo obtuvieron una tasa de respuesta histológica completa del 6,6% y los pacientes con tumores RE negativo una tasa de respuesta histológica completa del 35,7%, siendo la diferencia observada estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0,001$. La tasa de respuesta histológica completa fue del 7,8% en pacientes con tumores RP positivo, y del 28,8% en pacientes con tumores RP negativo, con un valor de $p = 0,006$ (figura 52).

Al analizar la respuesta histológica completa según la expresión de receptores hormonales, se observó que el 21% de las respuestas completas fueron en pacientes con tumores receptor de estrógeno y progesterona positivo, y el 79% restante en tumores que eran receptor de estrógeno y de progesterona negativo. Se observó una diferencia significativa, con una $p = 0,001$ (figura 53). La tasa de respuesta histológica completa fue del 8,5% para el grupo de pacientes con tumores receptor de estrógeno y progesterona positivo, y del 39,5% en tumores con receptor de estrógeno y progesterona negativo ($p = 0,001$) (figura 54).

En pacientes con tumores con sobreexpresión del HER-2/neu (resultado por inmunohistoquímica igual a 3+) la tasa de respuesta histológica completa fue del 28,6% (8 de 28 pacientes), de los cuales dos pacientes habían sido tratados con regímenes de combinación con antraciclinas y taxanos que incluían trastuzumab. Los pacientes con tumores que no tenían sobreexpresión de HER-2/neu presentaron una tasa de respuesta histológica completa del 13,7%. Al apli-

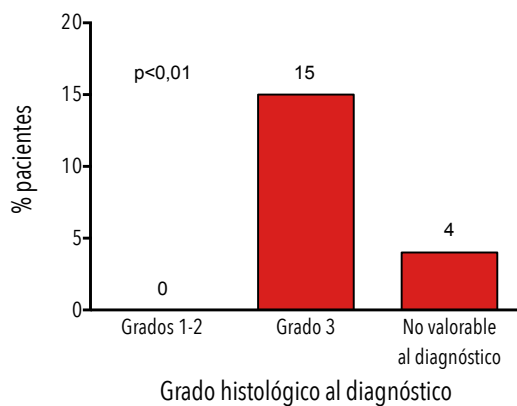


Figura 51. Distribución de los pacientes que obtuvieron respuesta histológica completa según el grado histológico inicial.

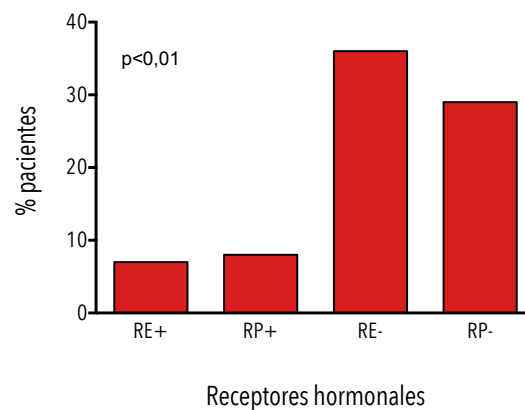


Figura 52. Distribución porcentual de la respuesta histológica completa según la expresión de receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP).

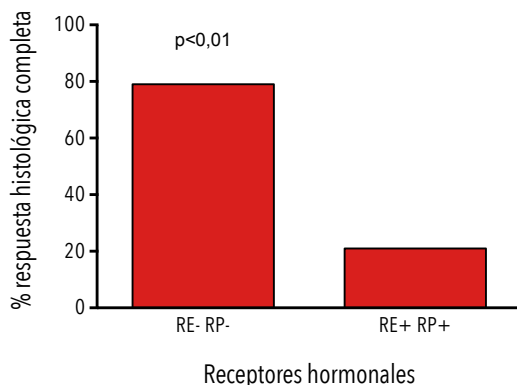


Figura 53. Distribución porcentual de la respuesta histológica según el estado de los receptores hormonales.

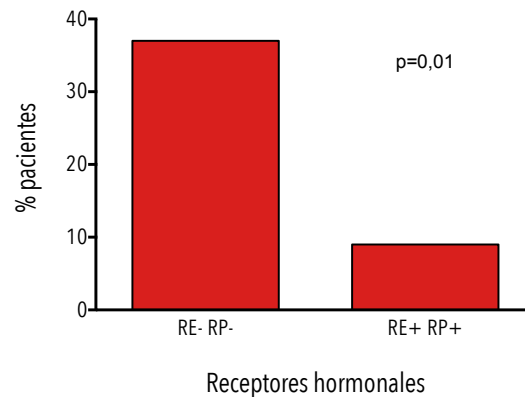


Figura 54. Distribución porcentual de los pacientes que obtuvieron respuesta histológica completa a quimioterapia primaria según el estado de los receptores hormonales.

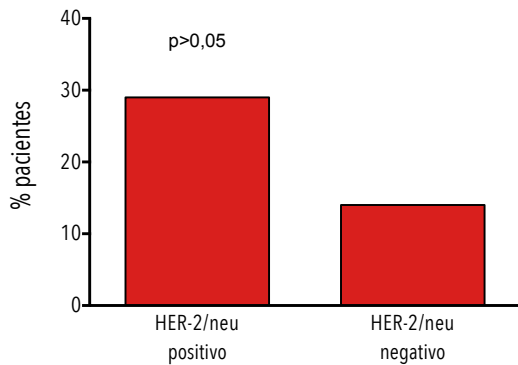


Figura 55. Distribución porcentual de los pacientes que obtuvieron respuesta histológica completa a quimioterapia primaria según la sobreexpresión de HER-2/neu.

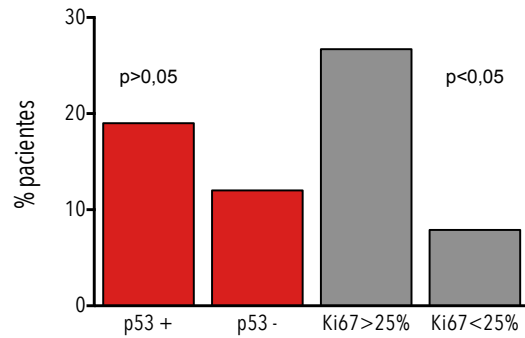


Figura 56. Distribución porcentual de los pacientes que obtuvieron respuesta histológica completa a quimioterapia primaria según la expresión de p53.

car el test de Pearson χ^2 no se observaron diferencias significativas, siendo la $p=0,08$ (figura 55).

El 19% de los pacientes con tumores que expresaban p53 presentaron respuesta histológica completa a quimioterapia primaria, y sólo el 12% de los pacientes que no expresaban p53 obtuvieron respuesta histológica completa. El análisis estadístico no demostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,365$) (figura 56).

En paciente con tumores con expresión de Ki67 > 25% se observó que el 26,7% obtuvieron respuesta histológica completa, en comparación con el 7,9% de los pacientes con tumores Ki67 < 25%. Al aplicar es test de Pearson χ^2 se obtuvo un valor de $p=0,027$, existiendo por tanto diferencias (figura 56).

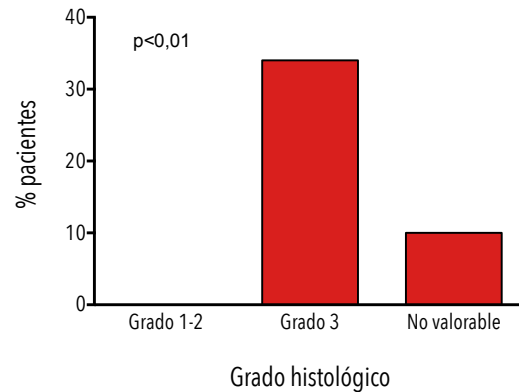


Figura 57. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta histológica completa según el grado histológico del tumor.

El 34,1% de pacientes con tumores de alto grado (grado 3 o pobremente diferenciados) obtuvieron respuesta histológica completa; el 9,5% de pacientes con tumores con grado histológicos no valorables al diagnóstico presentaron respuesta histológica completa; y ningún paciente con tumores bien o moderadamente diferenciados obtuvieron respuesta histológica completa. A aplicar el test de Pearson χ^2 se obtuvo una $p=0,003$, existiendo por tanto diferencias estadísticamente significativas (figura 57).

Si agrupamos a los pacientes tratados con quimioterapia primaria según la expresión de receptores hormonales y HER-2/neu, se observó que sólo el 2,8% de los pacientes con tumores RE+RP+HER2- obtuvieron una respuesta histológica completa, mientras que el 39,5% de los pacientes con tumores RE-RP-HER2- (triple negativo) obtuvieron una respuesta histológica completa. Un 33,3% de pacientes con tumores RE+RP+HER2+ (triple positivo) obtuvieron una respuesta histológica completa, así como un 35,7% de los pacientes con tumores RE-RP-HER2+. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas con un valor de $p=0,004$ (figura 58).

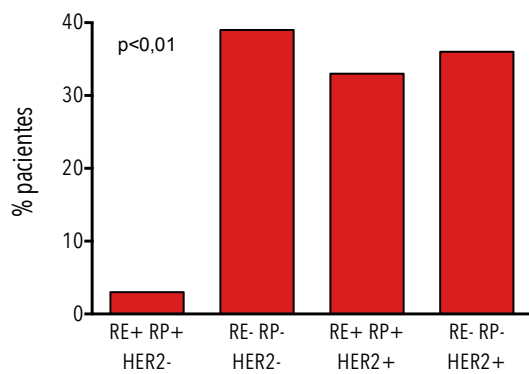


Figura 58. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta histológica completa al agrupar según RE, RP y HER-2/neu.

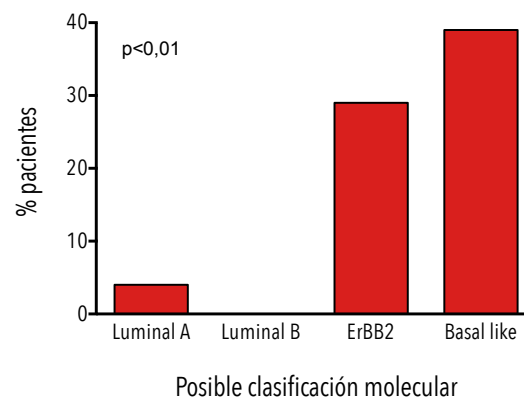


Figura 59. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta histológica completa al agrupar según la posible clasificación molecular.

Al asumir la posible clasificación molecular en base a la expresión de los receptores hormonales y HER-2/neu, observamos que el 39,1% de los pacientes con posibles tumores basal *like* obtuvieron una respuesta histológica completa. Igualmente el 28,6% de los tumores ErBB2 y el 3,6% de los tumores Luminal A obtuvieron una respuesta completa histológica, y ningún paciente con tumores Luminal B obtuvieron respuesta completa histológica al tratamiento con quimioterapia primaria. Al aplicar el test de Pearson χ^2 se obtuvo un nivel de $p=0,001$, existiendo por tanto diferencias estadísticamente significativas (figura 59).

En la tabla 17 se resume el análisis estadístico realizado al analizar la tasa de respuesta histológica completa según los diferentes factores clínico-patológicos estudiados.

Tabla 17. Valoración de la respuesta histológica completa a quimioterapia primaria según los diferentes factores clínico-patológicos estudiados.

Respuesta histológica completa a quimioterapia primaria	SI	NO	p*
Respuesta histológica completa	19	87	
Edad > 50 años / < 51 años	9/10	47/40	>0,05
Postmenopausia si / no	8/11	42/43	>0,05
Ductal infiltrante / Lobular infiltrante	18/0	53/20	<0,05
Alto grado histológico si / no	15/0	29/20	<0,05
RE+ / RE-	4/15	57/27	<0,05
RP+ / RP-	4/15	47/37	<0,05
RE+RP+ / RE-RP-	4/15	43/23	<0,05
HER-2/neu 3+ / HER-2/neu -	8/10	20/63	>0,05
p53 positivo / p53 negativo	6/6	25/41	>0,05
Ki67 positivo / Ki67 neg	12/3	33/35	<0,05
RE+RP+HER2- / RE-RP-HER2-	1/9	35/14	<0,05
RE-RP-HER2+ / RE+RP+HER2+	5/3	9/6	<0,05

3.4

Resultados

Respuesta clínica e histológica según pruebas de imagen

Al finalizar el tratamiento primario hubo ochenta y seis pacientes evaluables para determinar la respuesta obtenida mediante RMN de mama. La tasa de respuesta clínica objetiva (respuestas parciales + respuestas completas) según la RMN de mama al final del tratamiento primario fue del 81,4%, con 24 respuestas completas (27,9%) y 46 respuestas parciales (53,5%). Trece pacientes presentaron enfermedad estable en la RMN de mama al finalizar el tratamiento (15,1%) y tres pacientes progresión de enfermedad (3,5%). Utilizando la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI la tasa de respuesta completa fue del 22,7%, con persistencia de captación patológica en el 55,4% de los pacientes evaluados, y existiendo un 49,1% de pacientes a los cuales no se les realizó esta prueba (figura 60).

De los pacientes que presentaron respuesta completa a la quimioterapia primaria en la RMN de mama, el 37,9% obtuvieron respuesta histológica completa y sólo el 6% de los pacientes con persistencia de enfermedad en la RMN de mama, siendo las diferencias observadas estadísticamente significativas ($p < 0,001$). De los pacientes con ausencia de captación en la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI practicada al finalizar la quimioterapia primaria, el 39,3% presentaron respuesta histológica completa, mientras que en los pacientes con persistencia de enfermedad en la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI, sólo el 3,2% obtuvo respuesta histológica completa. Al aplicar el test exacto de Fisher se obtiene un valor de $p = 0,001$ (figura 61).

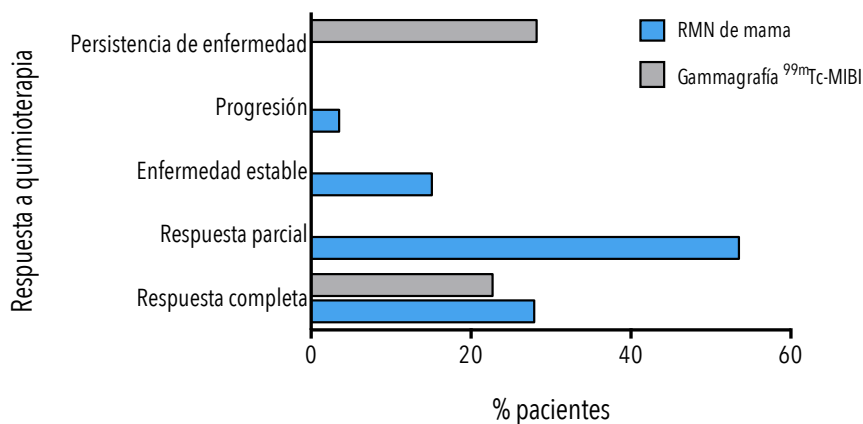


Figura 60. Distribución porcentual de la respuesta obtenida con quimioterapia primaria en los pacientes evaluados mediante RMN de mama y gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI.

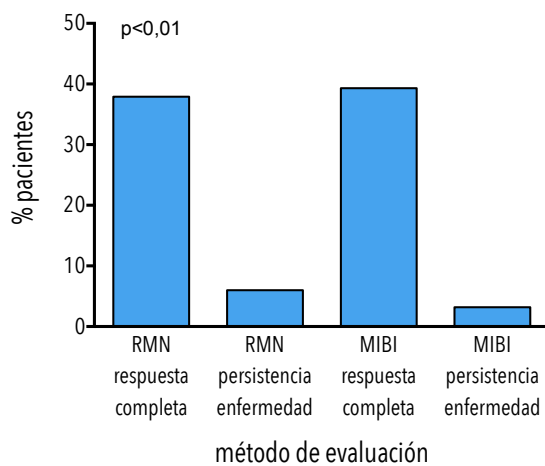


Figura 61. Distribución porcentual de la respuesta histológica obtenida con quimioterapia primaria según la respuesta mediante RMN de mama y gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI.

de los pacientes con tumores RE+RP+HER2- obtuvieron respuesta completa mediante RMN de mama, mientras que el 28,6% de los pacientes con tumores RE-RP-HER2- (triple negativo) obtuvieron respuesta histológica completa. Un 10,7% de pacientes con tumores RE+RP+HER2+ (triple positivo) obtuvieron respuesta completa, así como un 14,3% de los pacientes con tumores RE-RP-HER2+. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas con un valor de $p > 0,05$ (figura 62).

Al asumir la posible clasificación molecular en base a la expresión de los receptores hormonales y el HER-2/neu, observamos que el 28,6% de los pacientes con posibles tumores basal *like* obtuvieron respuesta completa en la RMN de mama. Igualmente el 25,0% de los tumores ErBB2 y el 35,7% de los tumores Luminal A obtuvieron respuesta completa y sólo el 10,7% de los pacientes con tumores Luminal B obtuvieron respuesta completa en la RMN de mama al finalizar el tratamiento quimioterapia primaria. Al aplicar el test de Pearson χ^2 se obtuvo un nivel de $p > 0,05$, no existiendo por tanto diferencias estadísticamente significativas (figura 63).

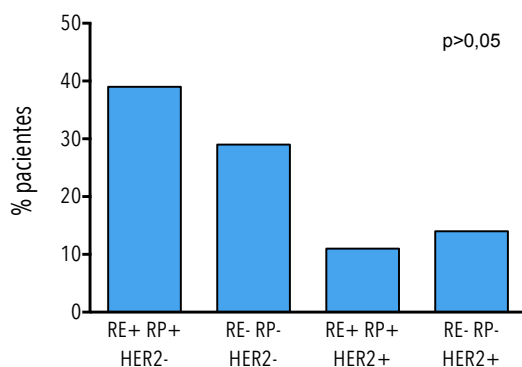


Figura 62. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta completa mediante RMN de mama al agrupar según RE, RP y HER-2/neu.

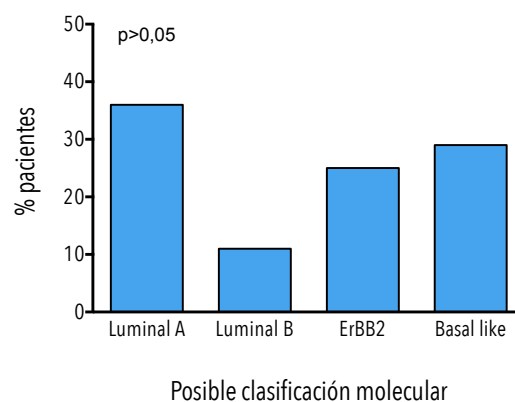


Figura 63. Distribución porcentual de los pacientes con respuesta completa mediante RMN de mama al agrupar según la posible clasificación molecular.

Al analizar la respuesta mediante RMN de mama según la histología se observó una tasa de respuesta completa mediante RMN de mama del 66,7% para pacientes con tumores con histología ductal infiltrante y del 16,7% para pacientes con histología lobular infiltrante, con un valor de $p > 0,05$. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta completa en la RMN de mama según la expresión de receptor de estrógeno, receptor de progesterona, HER-2/neu, expresión de p53, Ki67 y el grado histológico (tabla 18).

Si agrupamos a los pacientes tratados con quimioterapia primaria según la expresión de receptores hormonales y HER-2/neu, se observó que el 39,3%

Tabla 18. Valoración de la respuesta mediante RMN de mama a quimioterapia primaria según características histopatológicas.

Respuesta completa RMN de mama a quimioterapia primaria	Si	No	p
Respuesta completa en RMN de mamas	30	68	
Ductal infiltrante	20	44	>0,05
Lobular infiltrante	5	14	>0,05
Otras histologías	5	10	>0,05
RE+/RE-	15/13	43/24	>0,05
RP+/RP-	15/13	31/36	>0,05
HER-2/neu 3+/HER-2/neu -	7/21	18/47	>0,05
p53+/p53-	7/13	21/32	>0,05
Ki67 positivo/Ki67 negativo	10/12	30/25	>0,05
Alto grado histológico si/no	17/2	35/3	>0,05

3.5

Resultados Análisis de supervivencia

Para determinar los posibles factores predictivos y pronósticos en la evolución del cáncer de mama localmente avanzado de nuestra serie en estudio, tomaremos en cuenta las siguientes definiciones:

1. Período de reclutamiento: correspondió al tiempo transcurrido desde el inicio del estudio (primer paciente incluido) hasta la finalización del reclutamiento (último paciente con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado incluido).

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado (estadio IIB a IIIC de la clasificación de TNM) cuya propuesta terapéutica consistía en quimioterapia primaria o neoadyuvante al tratamiento local definitivo.

La inclusión de pacientes comenzó en junio de 1998 y fue finalizada en marzo de 2005, siendo por tanto el período de reclutamiento igual a seis años y nueve meses.

2. Período de seguimiento: correspondió al tiempo transcurrido desde el fin del reclutamiento hasta el fin del estudio. En nuestra serie el período de seguimiento fue de siete años y 3 meses.
3. Tiempo calendario: corresponde al tiempo transcurrido desde el inicio del estudio y el fin del estudio. En nuestra serie el tiempo calendario fue de 14 años (desde junio de 1998 a junio de 2012).
4. Suceso de interés: se considera suceso de interés los diferentes eventos clínicos aparecidos como consecuencia del diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado.

Para el análisis de supervivencia realizado se consideraron los siguientes eventos clínicos:

- a) *Progresión de enfermedad*: recaída de enfermedad neoplásica tanto a nivel local o a distancia. La aparición de enfermedad en mama contralateral fue considerada igualmente como progresión de enfermedad.
- b) *Muerte por cáncer de mama*: fallecimiento del paciente por causa del cáncer de mama localmente avanzado.
- c) *Muerte por cualquier causa*: fallecimiento del paciente por cáncer de mama localmente avanzado o por cualquier otra causa no relacionada con la enfermedad. En nuestra serie sólo tres pacientes fallecieron por causa no relacionada con su cáncer de mama.

5. Tiempo de supervivencia: es el tiempo comprendido desde que un paciente entra en el estudio hasta que le sucede el evento de interés.

Considerando los sucesos progresión o muerte, se contemplan para el análisis de supervivencia los siguientes tiempos de supervivencia:

- a) *Supervivencia global*: tiempo transcurrido desde la entrada del paciente en el estudio, en este caso desde el diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, hasta el fallecimiento por causa de la enfermedad u otra causa no relacionada (o fecha de último contacto, en caso de pérdida de seguimiento).
 - b) *Supervivencia cáncer de mama específica*: tiempo transcurrido desde la entrada del paciente en el estudio, en este caso desde el diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, hasta el fallecimiento por causa de la enfermedad.
 - c) *Intervalo libre de progresión o supervivencia libre de progresión*: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento primario hasta la aparición del evento progresión de enfermedad.
 - d) *Intervalo libre de enfermedad o supervivencia libre de enfermedad*: tiempo transcurrido desde el tratamiento local definitivo hasta la aparición del evento progresión de enfermedad.
6. Tiempo de seguimiento: es el tiempo transcurrido desde que un paciente entra en el estudio hasta que le sucede el evento de interés.
 7. Tiempo de supervivencia censurado: tiempo transcurrido en los pacientes a los cuales no les ha sucedido el evento de interés. En nuestra serie las razones observadas fueron en cinco pacientes la pérdida del seguimiento, y en el resto la ausencia de aparición del evento de interés al momento de finalizar el estudio (junio de 2012).

Los eventos de interés muerte por cualquier causa y progresión de enfermedad según las diferentes características clínico-patológicas de los pacientes tratados con quimioterapia primaria se resumen en la tabla 19.

El análisis de supervivencia se realizó utilizando el Test de Log-Rank y los resultados se presentan en forma gráfica.

3.5.1 Supervivencia global

Al finalizar el estudio en junio de 2012 la mediana de tiempo de seguimiento era de 107 meses (rango 11-155 meses) y se había documentado 26 fallecimientos (23,6%) entre los 110 pacientes tratados con quimioterapia primaria. El análisis de la supervivencia global utilizando el método de Kaplan y Meier mostró una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,906 \pm 0,028$ y una probabilidad de supervivencia global a 5 años de $0,837 \pm 0,036$, no habiéndose alcanzado la mediana de tiempo de supervivencia global al concluir el estudio (figura 64).

3.5.2 Supervivencia cáncer de mama específica

De los 26 fallecimientos documentados en el período del estudio, se observó que en el 88,5% de los casos la causa de la muerte fue el cáncer de mama. Aplicando el método de Kaplan y Meier la probabilidad de supervivencia cáncer de mama específica a los 3 años fue de $0,906 \pm 0,029$ y la probabilidad de supervivencia cáncer de mama específica a los 5 años de $0,846 \pm 0,035$ (figura 65).

Tabla 19. Distribución de los eventos muerte por cualquier causa y progresión de enfermedad según las diferentes características clínico-patológicas estudiadas

Características clínico-patológicas	Evento Muerte por cualquier causa		Evento Progresión	
	Si (%)	No (%)	Si (%)	No (%)
Edad > 50 años	17 (65,4%)	43 (51,2%)	18 (54,5%)	42 (54,5%)
Edad < 51 años	9 (34,6%)	41 (48,8%)	15 (45,5%)	35 (45,5%)
Pacientes post-menopáusicas	15 (60,0%)	39 (47,0%)	19 (57,6%)	35 (46,7%)
Pacientes pre-peri-menopáusicas	10 (40,0%)	44 (53,0%)	14 (42,4%)	40 (53,3%)
Histología ductal infiltrante	18 (69,2%)	57 (67,9%)	22 (66,7%)	53 (68,8%)
Histología lobulillar infiltrante	4 (15,4%)	16 (19,0%)	6 (18,2%)	14 (18,2%)
Otras histologías	4 (15,4%)	11 (13,1%)	5 (15,2%)	10 (13,0%)
Estadio II	0	12 (14,3%)	3 (9,10%)	9 (11,7%)
Estadio III	26 (100 %)	72 (85,7%)	30 (90,9%)	68 (83,3%)
Grado histológico I/II	0	5 (9,8%)	5 (15,2%)	15 (19,5%)
Grado histológico III	16 (100 %)	46 (90,2%)	14 (42,4%)	33 (42,9%)
RE+	15 (60,0%)	47 (58,0%)	19 (57,6%)	43 (58,9%)
RE-	10 (40,0%)	34 (42,0%)	14 (42,4%)	30 (41,1%)
RP+	11 (44,0%)	40 (49,4%)	14 (42,4%)	37 (50,7%)
RP-	14 (56,0%)	41 (50,6%)	19 (57,6%)	36 (49,3%)
RE+RP+	9 (34,6%)	38 (45,2%)	12 (36,4%)	35 (45,5%)
RE-RP-	8 (30,8%)	32 (38,1%)	12 (36,4%)	28 (36,4%)
HER-2 positivo	8 (34,8%)	21 (25,9%)	10 (31,3%)	19 (26,4%)
HER-2 negativo	15 (65,2%)	60 (74,1%)	22 (68,4%)	53 (73,6%)
p53 positivo	11 (50,0%)	20 (33,9%)	14 (51,9%)	17 (31,5%)
p53 negativo	11 (50,0%)	39 (66,1%)	13 (48,1%)	37 (68,5%)
Ki67>25%	13 (61,9%)	33 (50,8%)	17 (63,0%)	29 (49,2%)
Ki67<25%	8 (38,1%)	32 (49,2%)	10 (37,0%)	30 (50,8%)
RE+RP+HER2-	6 (26,1%)	30 (37,5%)	9 (28,1%)	27 (38,0%)
RE-RP-HER2-	4 (17,4%)	20 (25,0%)	7 (21,9%)	17 (23,9%)
RE+RP+HER2+	2 (8,70%)	7 (8,80%)	2 (6,30%)	7 (9,90%)
RE-RP-HER2+	3 (13,0%)	12 (15,0%)	5 (15,6%)	10 (14,1%)
Posible Luminal A	3 (10,0%)	25 (31,3%)	7 (21,9%)	21 (29,6%)
Posible Luminal B	8 (34,8%)	14 (17,5%)	8 (25,0%)	14 (19,7%)
Posible ErBB2	8 (34,8%)	21 (26,3%)	10 (31,3%)	19 (26,8%)
Posible Basal-like	4 (17,4%)	20 (25,0%)	7 (21,9%)	17 (23,9%)
RCp mama y axila	1 (4,20%)	18 (22,0%)	0	19 (25,0%)
pN0	4 (17,4%)	37 (45,1%)	4 (13,8%)	37 (48,7%)
pN1	5 (21,7%)	32 (39,0%)	11 (37,9%)	26 (34,2%)
pN2	9 (39,1%)	8 (9,8%)	7 (24,1%)	10 (13,2%)
pN3	5 (21,7%)	5 (6,1%)	7 (24,1%)	3 (3,9%)
Ausencia RCp	23 (95,8%)	64 (78,0%)	30 (100 %)	57 (75,0%)
RC por RMN	3 (13,6%)	27 (35,5%)	3 (11,1%)	27 (38,0%)
Ausencia RC por RMN	19 (86,4%)	49 (64,5%)	24 (88,9%)	44 (62,0%)

3.5.3 Intervalo libre de progresión

De los pacientes tratados con quimioterapia primaria un 30,0% (treinta y tres pacientes) pre-

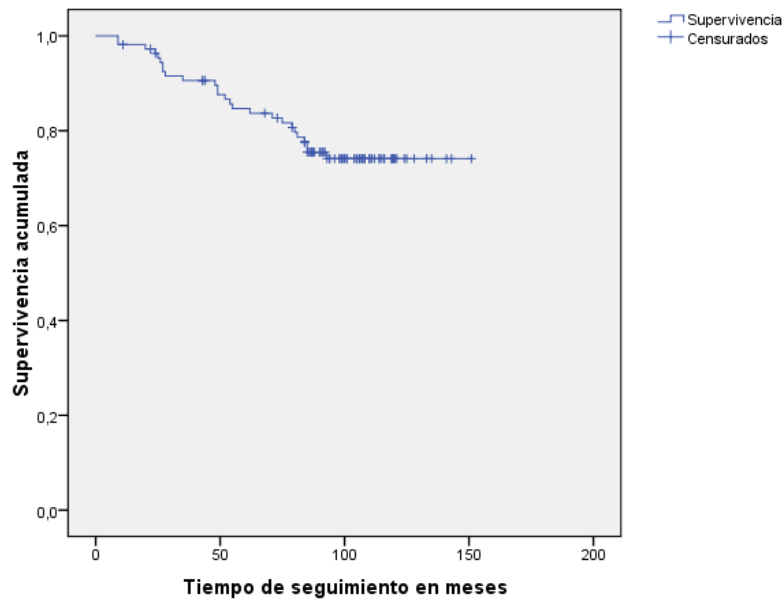


Figura 64. Supervivencia global.

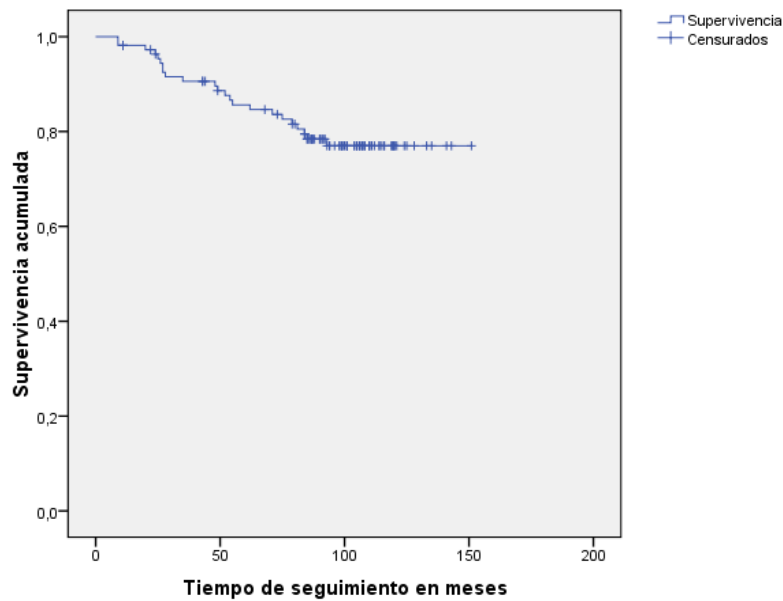


Figura 65. Supervivencia cáncer de mama específica.

sentaron progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento realizado. De los pacientes que progresaron, cuatro pacientes presentaron recaída a nivel local (12,1%) y el resto recaída de enfermedad a distancia (81,9%). Igualmente dos pacientes (6,1%) presentaron la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con quimioterapia primaria. De los pacientes con recaída local el 50% de las recaídas fueron como carcinoma inflamatorio de mama. La mediana del intervalo libre de progresión (ILP) observada en los pacientes que presentaron el evento pro-

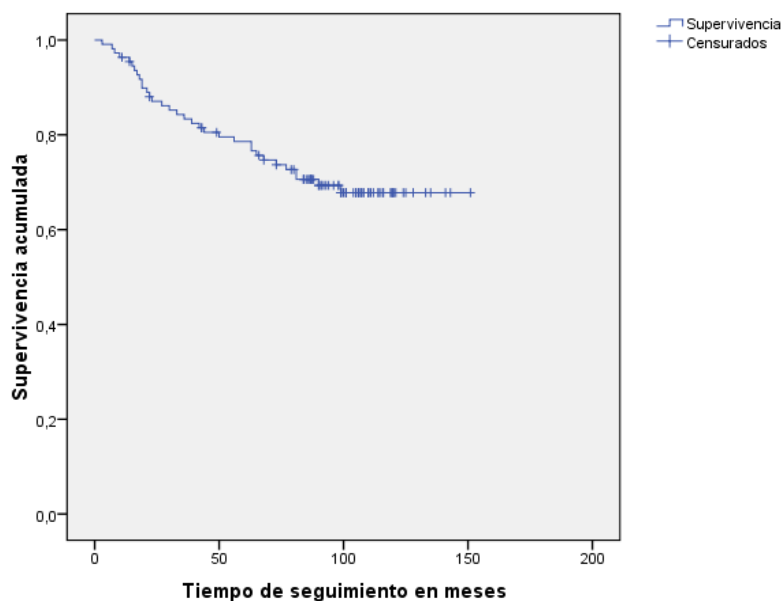


Figura 66. Intervalo libre de progresión (ILP).

gresión de enfermedad fue de 33 meses (rango 3-99 meses). La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años fue de $0,834 \pm 0,036$ y la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años de $0,766 \pm 0,041$ (tabla 20 y figura 66).

Tabla 20. Mediana en meses del intervalo libre de progresión para pacientes con recaída del cáncer de mama después del inicio de quimioterapia primaria.

Intervalo libre de progresión (ILP)			
% de pacientes	ILP en meses	Observaciones menores (meses)	
1%	3	3	
5%	7	7	
10%	10	8	Observaciones 33
25%	18	10	
50%	33		
		Observaciones mayores (meses)	Media 40,27
75%	63	81	Desviación estándar 27,44
90%	81	81	
95%	90	90	
99%	99	99	

3.5.4 Intervalo libre de enfermedad

La mediana de intervalo libre de enfermedad para los treinta pacientes que presentaron progresión de enfermedad posterior al tratamiento radical fue de 27,5 meses (rango 1 -91 meses). La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue de $0,826 \pm 0,037$ y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de $0,776 \pm 0,041$ (tabla 21 y figura 67).

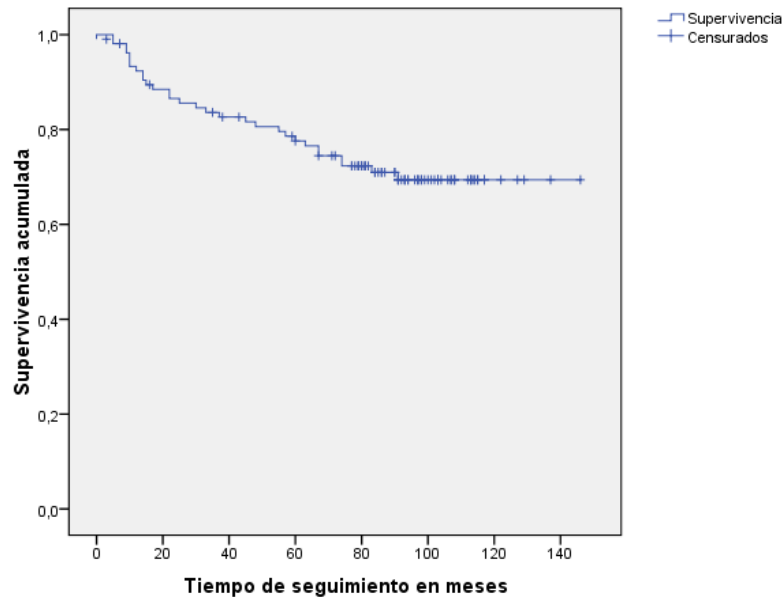


Figura 67. Intervalo Libre de Enfermedad (ILE).

Tabla 21. Mediana en meses del intervalo libre de enfermedad para pacientes con recaída del cáncer de mama después del inicio de quimioterapia primaria.

Intervalo libre de progresión (ILP)			
% de pacientes	ILP en meses	Observaciones menores (meses)	
1%	1	1	
5%	5	5	
10%	9	9	Observaciones 30
25%	12	9	
50%	27,7		
		Observaciones mayores (meses)	Media 35,96
75%	60	74	Desviación estándar 26,96
90%	74	74	
95%	83	83	
99%	91	91	

3.5.5 Edad y supervivencia

El análisis de supervivencia según la edad se realizó para los eventos muerte por cualquier causa y progresión de enfermedad. Un 65,4% de los fallecimientos observados durante el estudio fueron en pacientes mayores de 50 años y el 34,6% restante en pacientes menores de 51 años (tabla 19). Se observó que los pacientes con menos de 51 años tenían una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,914 \pm 0,041$ y una probabilidad de supervivencia global a 5 años de $0,844 \pm 0,054$, mientras que los pacientes mayores de 50 años presentaron una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,882 \pm 0,042$ y una probabilidad de supervivencia global a 5 años de $0,831 \pm 0,049$. Al aplicar el test del Log-Rank se obtuvo una $p=0,355$, por lo que no se observaron diferencias significativas de supervivencia global entre los pacientes con más de 50 años y los pacientes con menos de 51 años (figura 68).

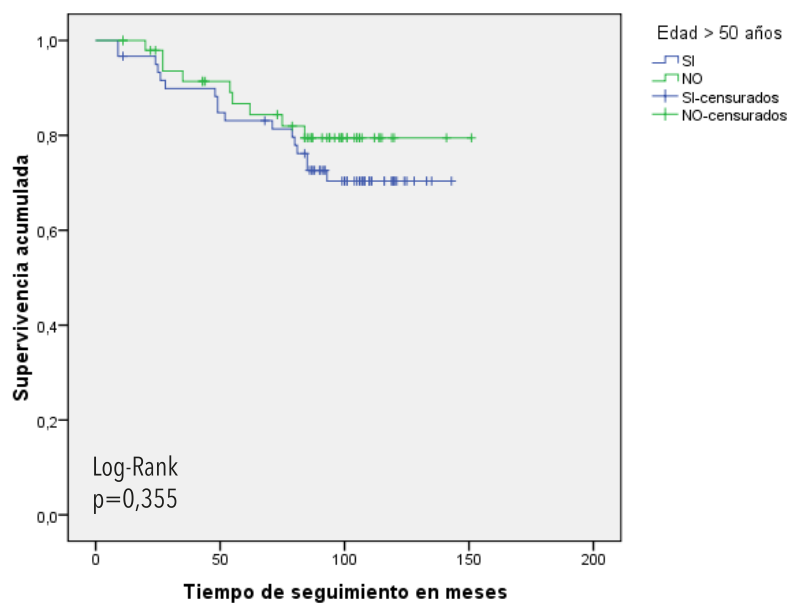


Figura 68. Curvas de supervivencia global según grupo de edad.

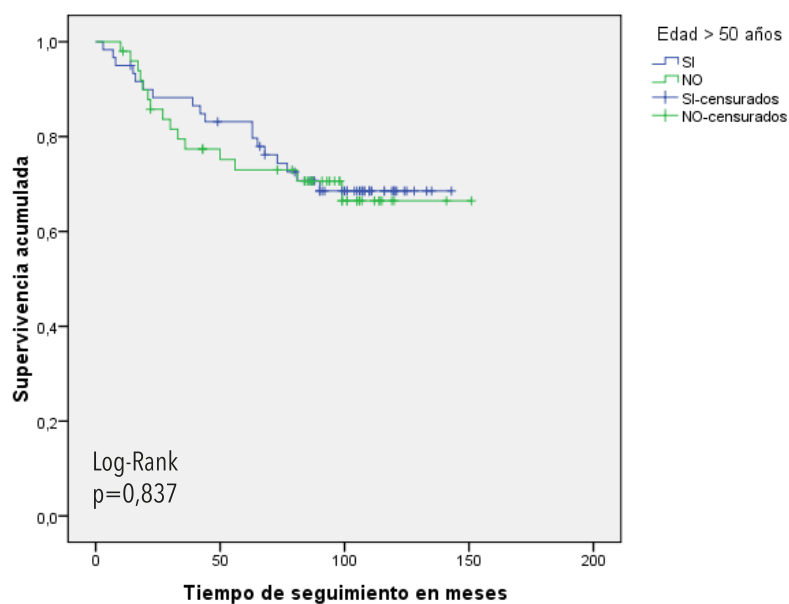


Figura 69. Curvas del intervalo libre de progresión según grupo de edad.

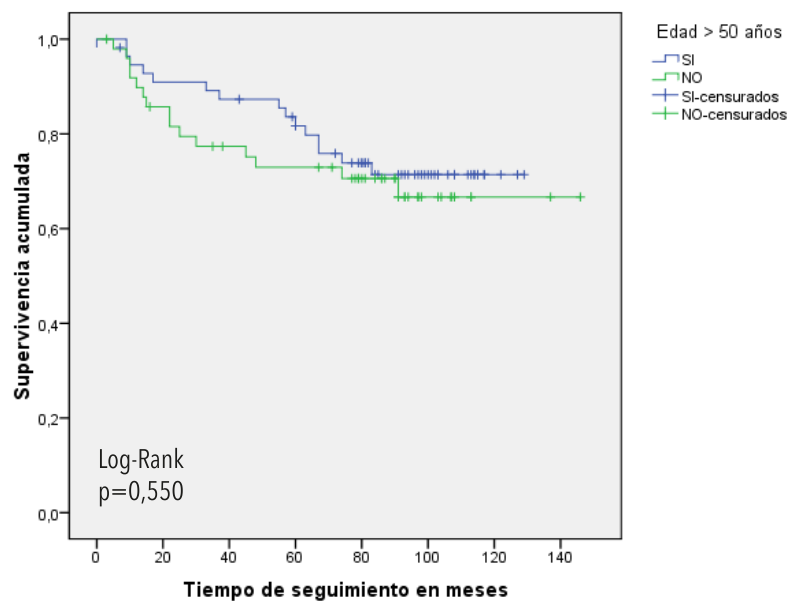


Figura 70. Supervivencia libre de enfermedad según grupo de edad.

El evento progresión de enfermedad se produjo en el 54,5% de los pacientes con edad mayor a 50 años y en el 45,5% de los pacientes con edad menor a 51 años. Con relación al intervalo libre de progresión se observó que los pacientes con menos de 51 años tenían una probabilidad de estar libre de progresión de enfermedad a los 3 años de $0,774 \pm 0,060$ y una probabilidad de estar libre de progresión de enfermedad a los 5 años de $0,730 \pm 0,064$, mientras que los pacientes con más de 50 años de edad presentaban una probabilidad de estar libre de progresión de enfermedad a los 3 años de $0,865 \pm 0,044$ y una probabilidad de estar libre de progresión de enfermedad a los 5 años de $0,797 \pm 0,052$. Al realizar el análisis con el test de Log-Rank se obtiene una $p=0,837$, por lo que no se demuestran diferencias significativas en supervivencia libre de progresión y edad (figura 69).

Los pacientes mayores de 50 años tenían una probabilidad de estar libre de enfermedad a los 3 años de $0,889 \pm 0,043$ y una probabilidad de supervivencia libre de la enfermedad los 5 años de $0,832 \pm 0,051$. Por su parte los pacientes menores de 51 años presentaron una probabilidad de estar libre de enfermedad a los 3 años de $0,774 \pm 0,060$ y una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de $0,729 \pm 0,064$. Sin embargo, al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo una $p=0,550$, por lo que no existen diferencias significativas entre el grupo de edad y la supervivencia libre de enfermedad (figura 70).

3.5.6 Menopausia y supervivencia

Un 60,0% de los fallecimientos observados durante el estudio fueron en pacientes post menopáusicas y los 40,0% restantes en pacientes pre-peri menopáusicas. El análisis de supervivencia global según el estado menopáusico mostró una probabilidad de supervivencia global a los 3 años de $0,869 \pm 0,046$ para las pacientes post menopáusicas, y de $0,899 \pm 0,043$ para las pacientes pre-peri menopáusicas. La probabilidad de supervivencia global a los 5 años fue de $0,811 \pm 0,054$ para las pacientes post menopáusicas, y de $0,835 \pm 0,053$ para las pacientes pre-peri menopáusicas. Al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo una $p=0,389$, no existiendo diferencias significativas (figura 71).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años fue del $0,831 \pm 0,051$ para las pacientes post menopáusicas, y de $0,810 \pm 0,054$ para las pacientes pre-peri menopáusicas.

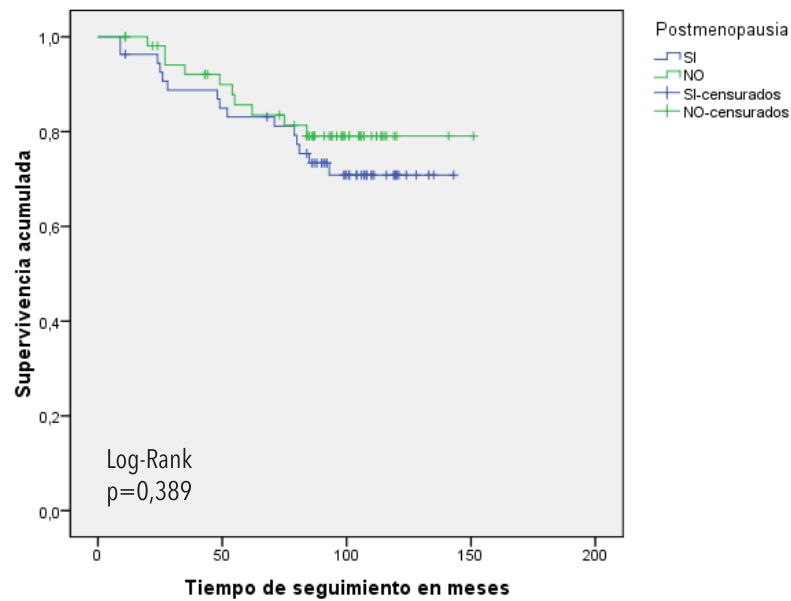


Figura 71. Supervivencia global según estado menopáusico.

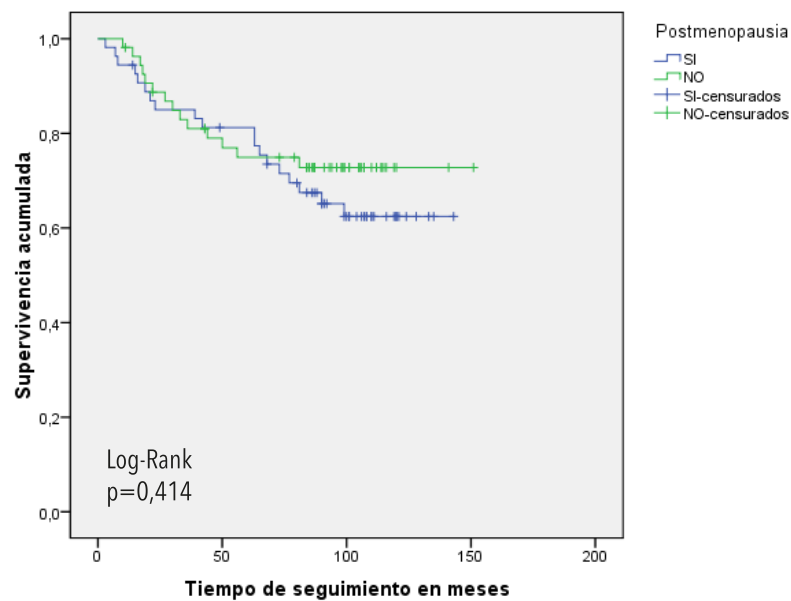


Figura 72. Supervivencia libre de progresión según estado menopáusico.

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años fue de $0,774 \pm 0,058$ para las pacientes post menopáusicas, y de $0,728 \pm 0,062$ para las pacientes pre-peri menopáusicas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al aplicar el test de Log-Rank, obteniéndose un valor de $p=0,414$ (figura 72). En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, las pacientes post menopáusicas tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de $0,837 \pm 0,053$, mientras que las pacientes pre-peri menopáusicas presentaron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de $0,790 \pm 0,056$. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para las pacientes post menopáusicas fue de $0,773 \pm 0,060$, y para las pacientes pre-peri menopáusicas fue de $0,728 \pm 0,062$. Igualmente, no se observaron diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad al aplicar el test de Log-Rank (figura 73).

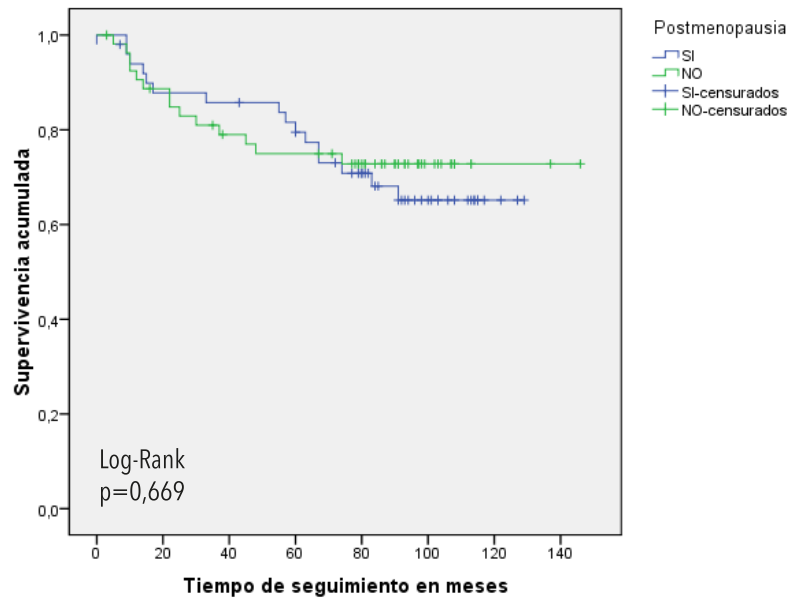


Figura 73. Supervivencia libre de enfermedad según estado menopáusico.

3.5.7 Tipo histológico y supervivencia

De los fallecimientos observados en el grupo de pacientes estudiados el 69,2% fueron en pacientes afectados de tumores con histología ductal infiltrante, el 15,4% en pacientes con histología lobulillar infiltrante, y el 15,4% en pacientes con otras histologías (tabla 19). La probabilidad de supervivencia global a los 3 años para los pacientes con tumores tipo ductal infiltrante fue de $0,888 \pm 0,037$. Los pacientes con tumores tipo lobulillar infiltrante presentaron una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,900 \pm 0,067$. La probabilidad de supervivencia global a 5 años fue de $0,828 \pm 0,045$ para los pacientes con tumores tipo ductal infiltrante y de $0,850 \pm 0,080$ para los pacientes con tumores tipo lobular infiltrante. Al aplicar el test de Log-Rank se obtiene un valor de $p=0,540$, no existiendo significancia estadística en las diferencias observadas (figura 74).

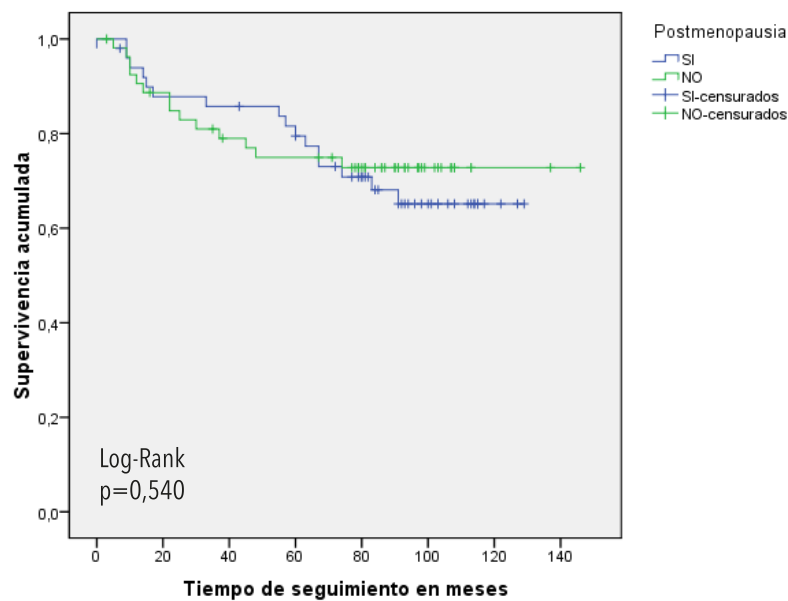


Figura 74. Curvas de supervivencia global según tipo histológico.

En pacientes con tumores tipo ductal infiltrante la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años fue de $0,812 \pm 0,046$, y la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años de $0,769 \pm 0,049$. En pacientes con tumores tipo lobular infiltrante la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años fue de $0,850 \pm 0,080$ y de $0,800 \pm 0,089$ a los 5 años. Al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,941$, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (figura 75). La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años para pacientes con tumores tipo ductal infiltrante fue de $0,825 \pm 0,044$ y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de $0,810 \pm 0,048$. En los pacientes con tumores tipo lobulillar infiltrante la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue de $0,850 \pm 0,080$ y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de $0,700 \pm 0,103$. Utilizando el test de Log-Rank no se observaron diferencias estadísticas (figura 76)

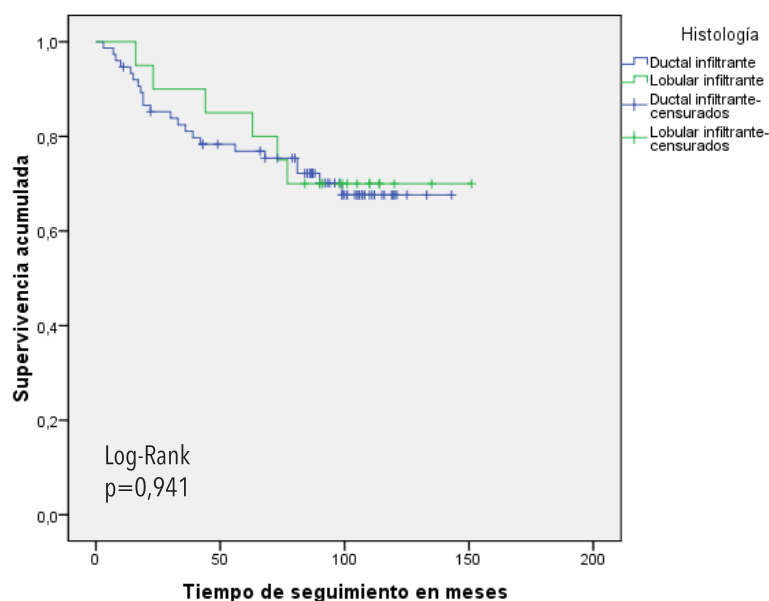


Figura 75. Supervivencia libre de progresión según tipo histológico.

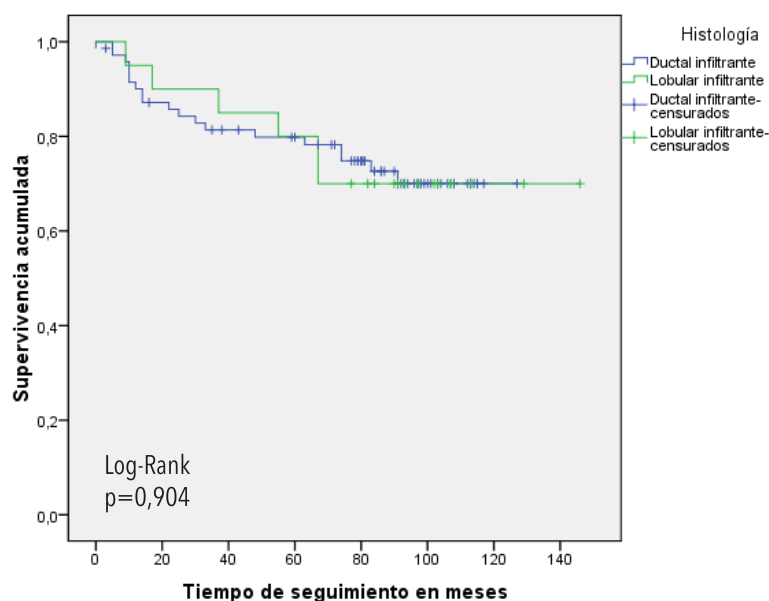


Figura 76. Supervivencia libre de enfermedad según tipo histológico.

3.5.8 Grado histológico y supervivencia

Un total de sesenta y siete pacientes (60,1%) pudieron ser analizados según el grado histológico. En sesenta y dos pacientes (92,5%) se demostró tumores con alto grado histológico (grado III) y sólo en cinco pacientes (7,5%) tumores con bajo/moderado grado histológico (grado I/II). Al finalizar el estudio ningún paciente con tumores de bajo/moderado grado histológico habían fallecido. En contra dieciséis pacientes (25,8%) con tumores de alto grado habían fallecido al finalizar el estudio. Los pacientes con tumores de alto grado histológico mostraron una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,864 \pm 0,045$. Los pacientes con tumores bajo/moderado grado histológico mostraron una probabilidad de supervivencia global a 3 años de 1,000. A cinco años la probabilidad de supervivencia global fue de $0,810 \pm 0,052$ para los pacientes con tumores de alto grado y se mantuvo en 1,000 para los

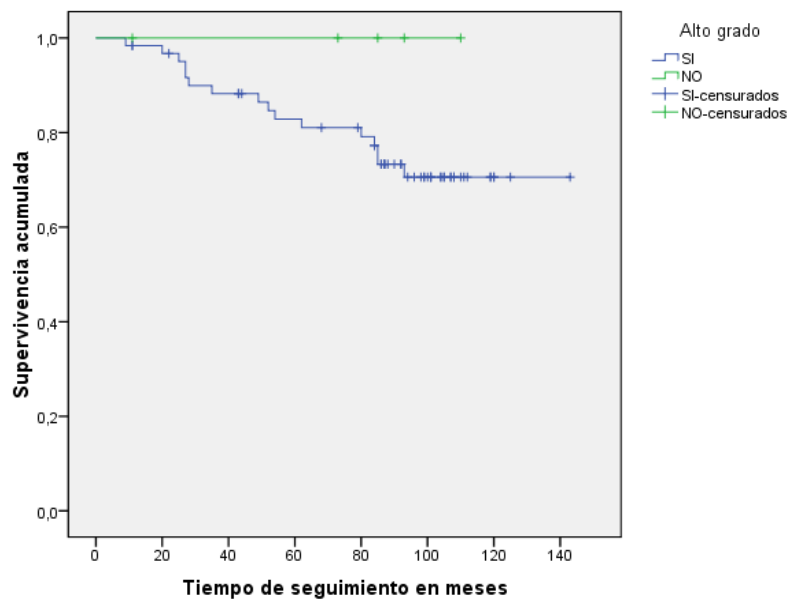


Figura 77. Supervivencia global según grado histológico.

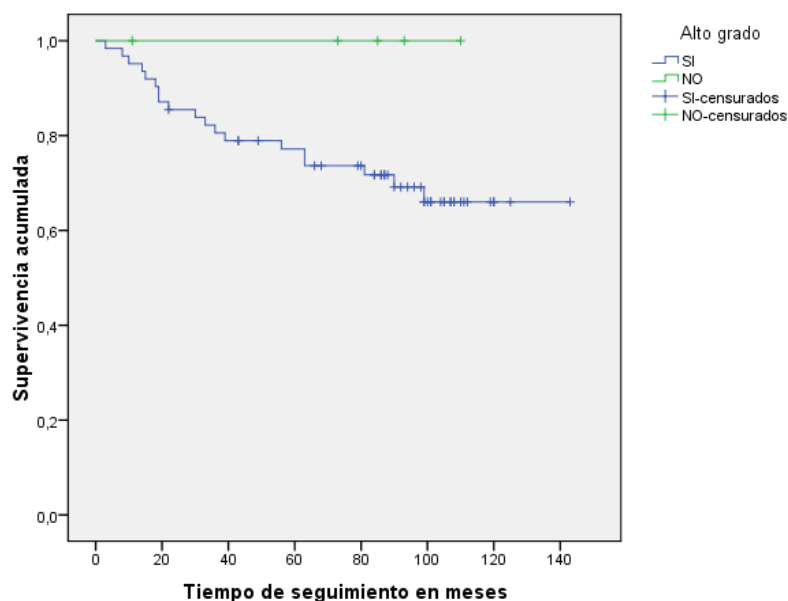


Figura 78. Supervivencia libre de progresión según grado histológico.

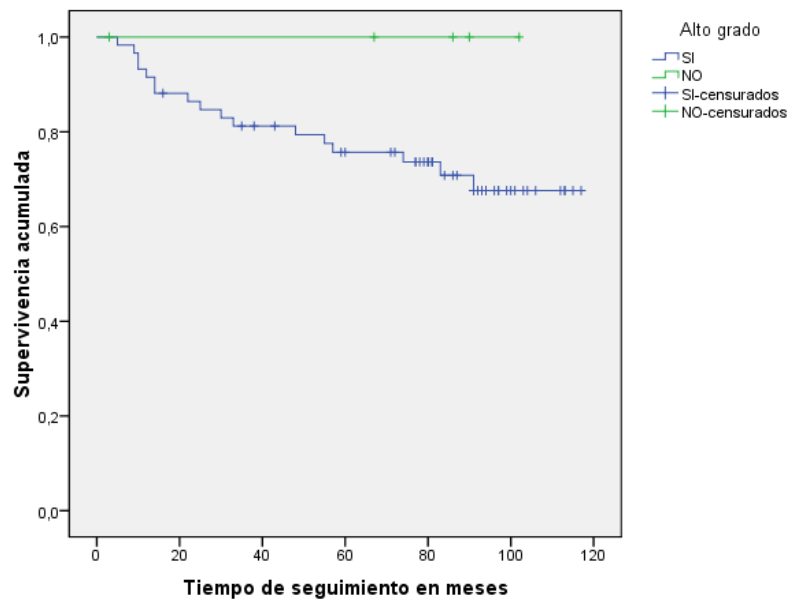


Figura 79. Supervivencia libre de enfermedad según grado histológico.

pacientes con tumores de grado histológico bajo/moderado. Obviamente, al no existir eventos en el grupo de pacientes con tumores de bajo/moderado grado, no se aplica ningún test estadístico (figura 77).

Igualmente se observó que ningún paciente con tumores de bajo/moderado grado histológico presentó progresión de enfermedad durante el período de duración del estudio. En pacientes con tumores de alto grado histológico la probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años fue de $0,806 \pm 0,050$ y de $0,736 \pm 0,057$ a los 5 años (figura 78).

El análisis de supervivencia libre de enfermedad para pacientes con tumores de alto grado mostró una probabilidad de $0,794 \pm 0,053$ a los 3 años y una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de $0,736 \pm 0,059$ (figura 79).

3.5.9 Receptores hormonales y supervivencia

3.5.9.1 Receptor de estrógeno y supervivencia

De los pacientes con tumor receptor de estrógeno positivo (RE+) hubo 15 pacientes (24,2%) que fallecieron durante el estudio, y de los pacientes con tumor receptor de estrógeno negativo (RE-) hubo 10 pacientes (22,7%) que fallecieron durante el tiempo del estudio. La probabilidad de supervivencia global a los 3 años para los pacientes con RE+ fue de $0,967 \pm 0,023$ y la probabilidad de supervivencia global a los 5 años fue de $0,881 \pm 0,043$. Los pacientes con tumores RE- tuvieron una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,833 \pm 0,058$ y una probabilidad de supervivencia global a los 5 años de $0,757 \pm 0,068$. Al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,887$, no existiendo diferencias significativas con respecto a la supervivencia global en ambos grupos (figura 80).

Cuando analizamos la probabilidad de supervivencia libre de progresión de los pacientes con tumor RE+ se observó que a los 3 años era de $0,869 \pm 0,043$ y a los 5 años de $0,786 \pm 0,053$. Los pacientes con tumor RE- mostraron una probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años de $0,773 \pm 0,063$ y a los 5 años de $0,724 \pm 0,068$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos (figura 81). Con respecto a la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, los pacientes con tumor RE+ presentaban

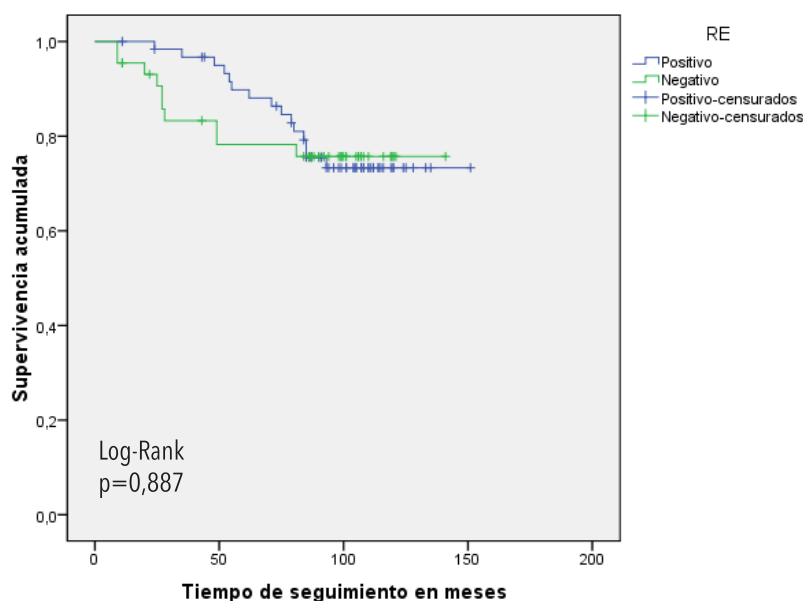


Figura 80. Curva de supervivencia global según expresión de receptor de estrógeno

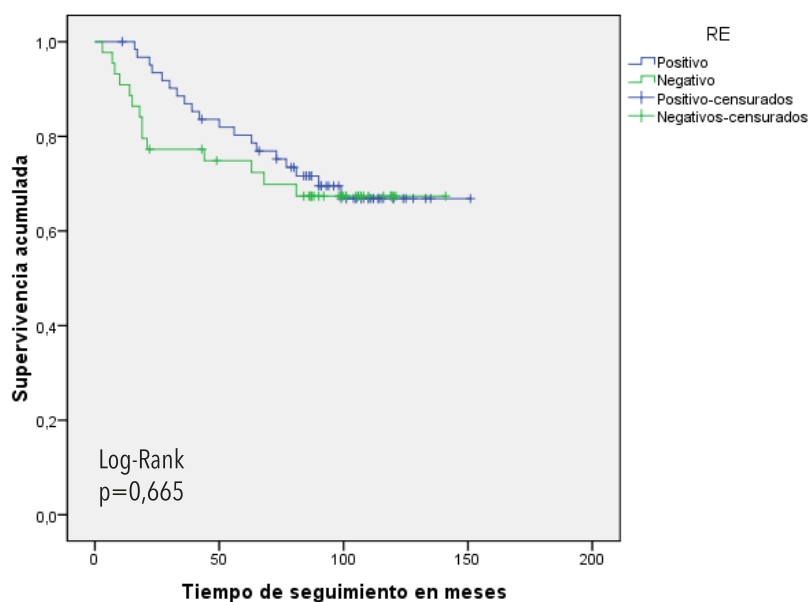


Figura 81. Curva de supervivencia libre de progresión según expresión de RE.

una probabilidad de $0,833 \pm 0,048$, y una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de $0,782 \pm 0,054$. Los pacientes con tumor RE- mostraron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de $0,804 \pm 0,062$ y de $0,751 \pm 0,069$ a los 5 años. Se observó un valor de $p=0,908$ al aplicar el test de Log-Rank, por lo que no existen tampoco diferencias significativas entre ambos grupos (figura 82).

3.5.9.2 Receptor de progesterona y supervivencia

Al finalizar el estudio se contabilizaron 11 fallecimientos (21,5%) en pacientes con tumor receptor de progesterona positivo (RP+) y 14 fallecimientos (25,5%) en pacientes con tumor receptor de progesterona negativo (RP-). El análisis de supervivencia global según la expresión de receptor de progesterona mostró una probabilidad de supervivencia global a los 3 años de

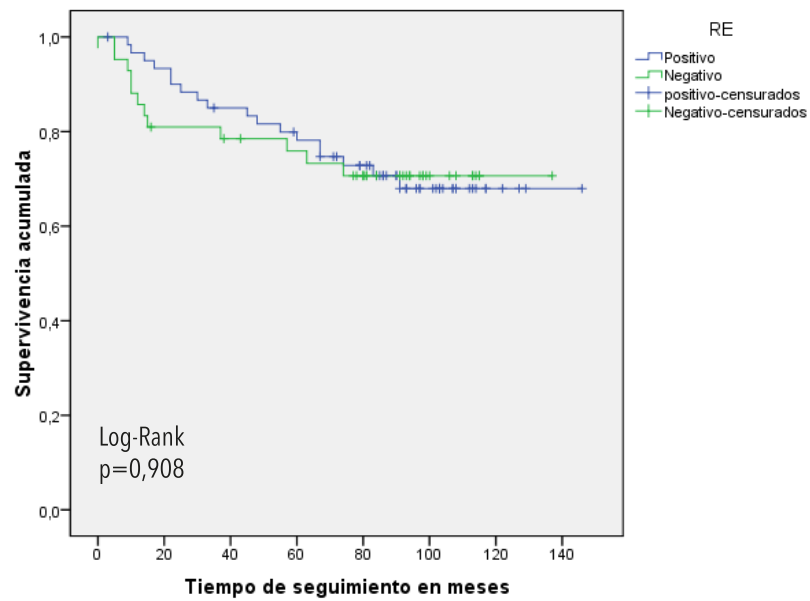


Figura 82. Curva de supervivencia libre de enfermedad según expresión de RE.

0,940 \pm 0,034 para los pacientes con tumor RP+, y de 0,847 \pm 0,050 para los pacientes con tumor RP-. La probabilidad de supervivencia global a los 5 años fue de 0,858 \pm 0,050 para los pacientes con tumor RP+, y de 0,805 \pm 0,056 para los pacientes con tumor RP-. Al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo una p=0,463 (figura 83).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años fue del 0,860 \pm 0,049 para los pacientes con tumor RP+, y de 0,781 \pm 0,056 para los pacientes con tumor RP-. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años fue de 0,820 \pm 0,054 para los pacientes con tumor RP+, y de 0,703 \pm 0,063 para los pacientes con tumor RP-. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al aplicar el test de Log-Rank, obteniéndose un valor de p=0,317 (figura 84). En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, los pacientes con tumor RP+ tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de

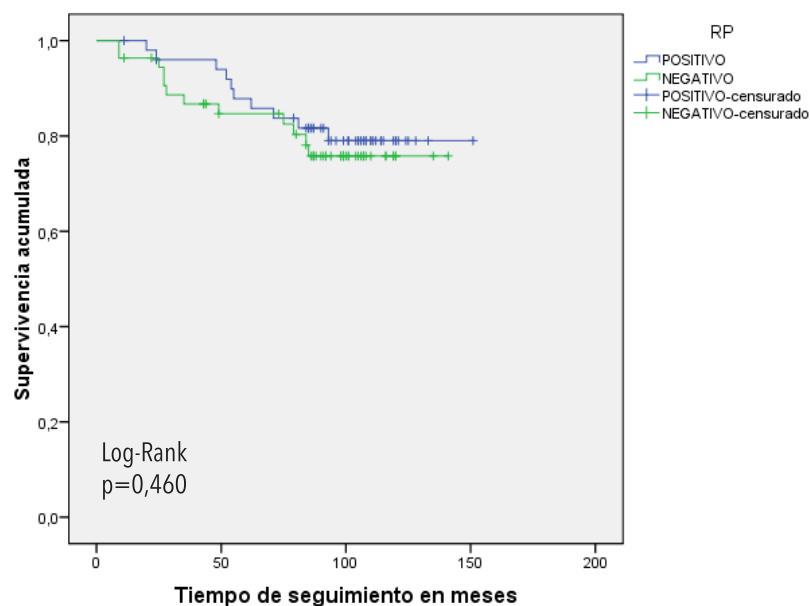


Figura 83. Curva de supervivencia global según expresión de receptor de progesterona.

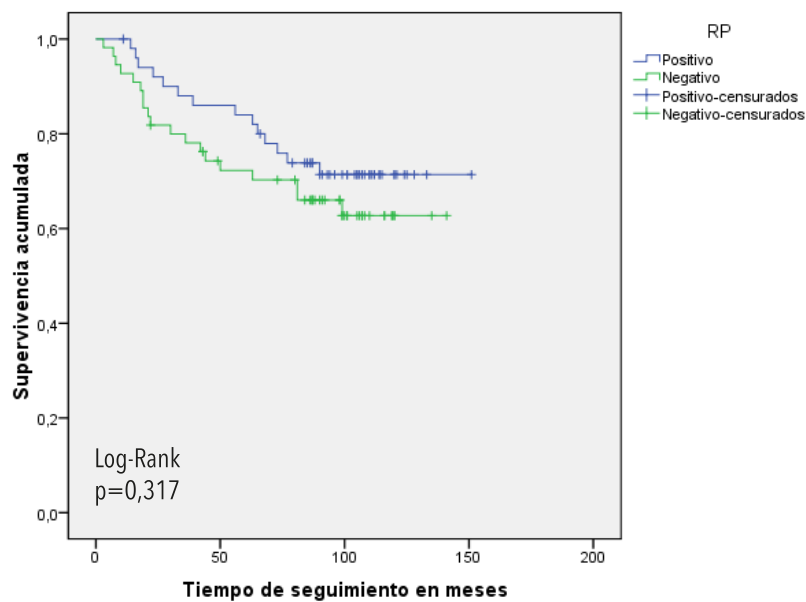


Figura 84. Curva de supervivencia libre de progresión según expresión de receptor de progesterona.

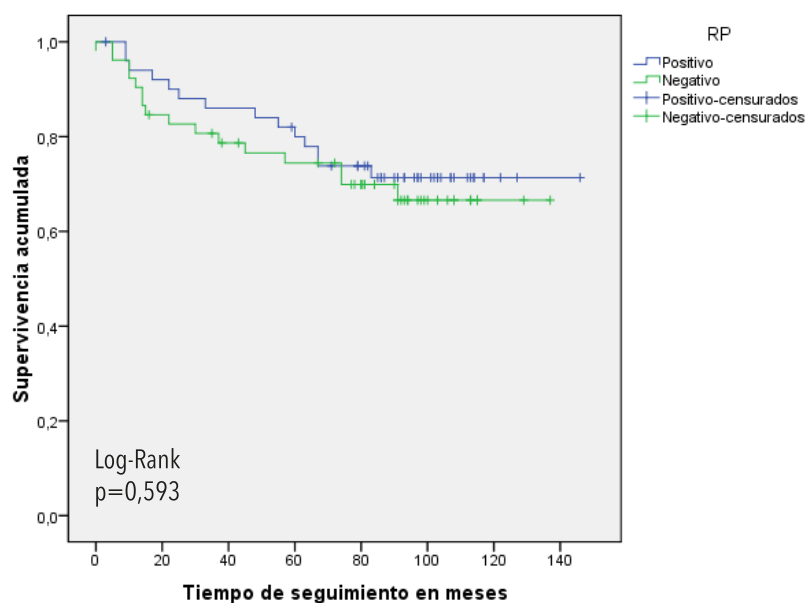


Figura 85. Curva de supervivencia libre de enfermedad según expresión de receptores de progesterona.

0,840% \pm 0,52, mientras que los pacientes con tumor RP- presentaron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de 0,787 \pm 0,057. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para los pacientes con tumor RP+ fue de 0,799 \pm 0,59, y para los pacientes con tumor RP- fue de 0,699 \pm 0,065. Igualmente, no se observaron diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad al aplicar el test de Log-Rank (figura 85).

3.5.9.3 Receptores hormonales agrupados y supervivencia

De los pacientes con tumores que expresaban ambos receptores hormonales (RE+ RP+) hubo nueve fallecimientos (19,1%), mientras que se observaron ocho fallecimientos (20,0%) en pacientes con tumores que no expresaban receptores hormonales (RE- RP-). La probabilidad

de supervivencia global a 3 años para pacientes con tumores RE+ RP+ fue de $0,956 \pm 0,030$, y la probabilidad de supervivencia global a 5 años de $0,867 \pm 0,051$. En pacientes con tumores RE- RP- la probabilidad de supervivencia global a 3 años fue $0,785 \pm 0,067$, que se mantuvo igual a los 5 años. Al realizar el análisis estadístico mediante el test de Log-Rank no existieron diferencias estadísticamente significativas (figuras 86 y 87).

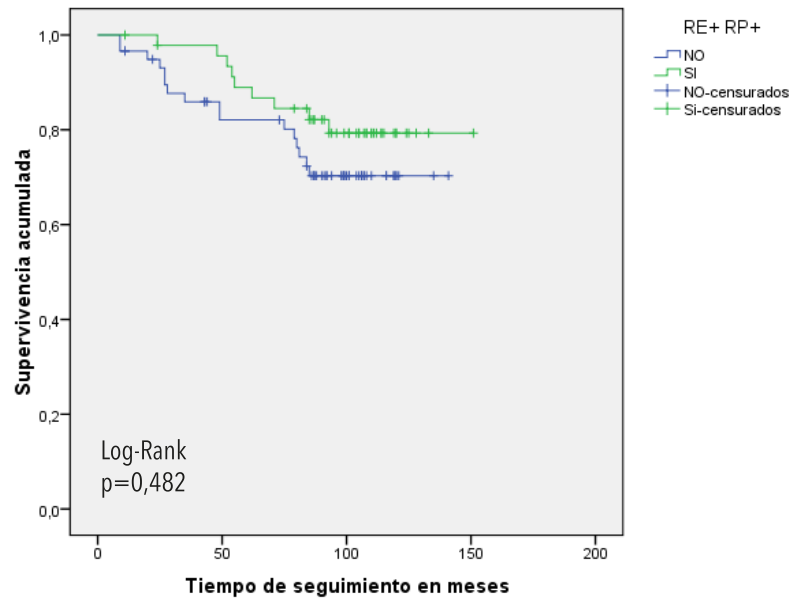


Figura 86. Supervivencia global según expresión de ambos receptores hormonales.

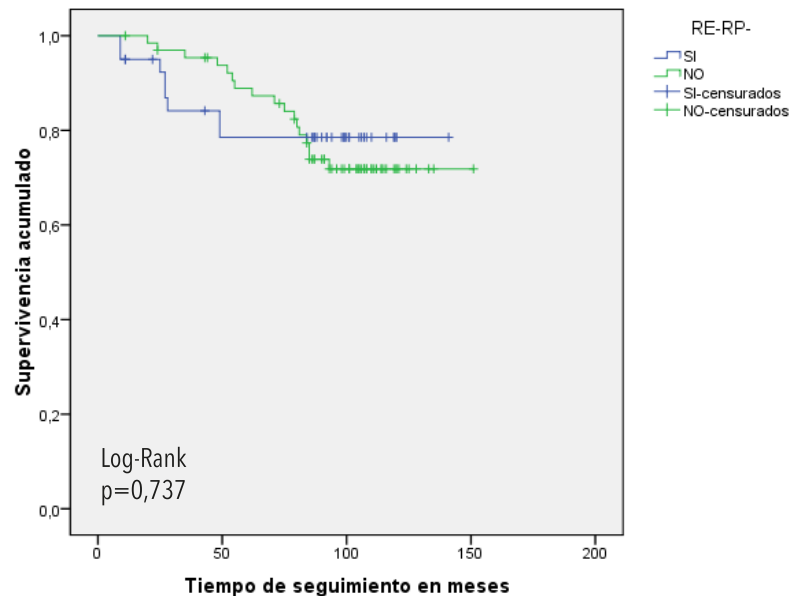


Figura 87. Supervivencia global según expresión de ambos receptores hormonales.

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años para los pacientes con tumores RE+ RP+ fue de $0,870 \pm 0,050$, y de $0,748 \pm 0,069$ para los pacientes con tumores que RE- RP-. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años fue de $0,826 \pm 0,056$ para los pacientes con tumores RE+ RP+, y de $0,721 \pm 0,072$ para los pacientes

con tumores RE- RP-. Nuevamente no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (figuras 88 y 89).

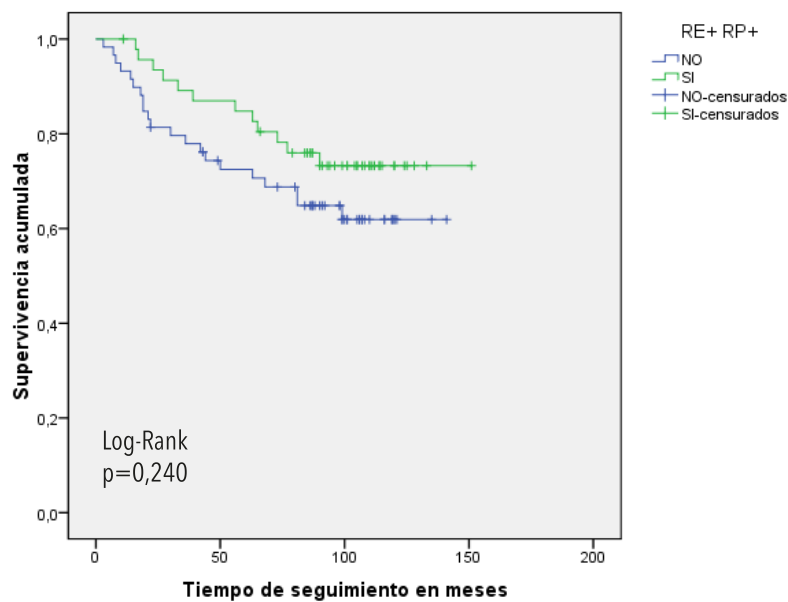


Figura 88. Supervivencia libre de progresión según expresión de ambos receptores hormonales.

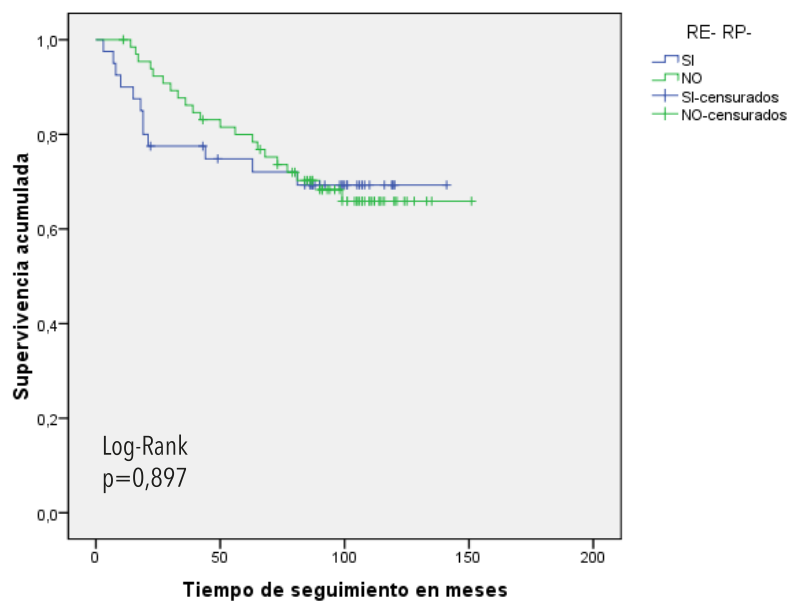


Figura 89. Supervivencia libre de progresión según expresión de ambos receptores hormonales.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años para los pacientes con tumores RE+ RP+ fue de $0,848 \pm 0,053$, y para los pacientes con tumores RE- RP- de $0,789 \pm 0,066$. A cinco años la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con tumores RE+ RP+ fue de $0,804 \pm 0,059$, y de $0,730 \pm 0,073$ para pacientes con tumores RE- RP-. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (figuras 90 y 91).

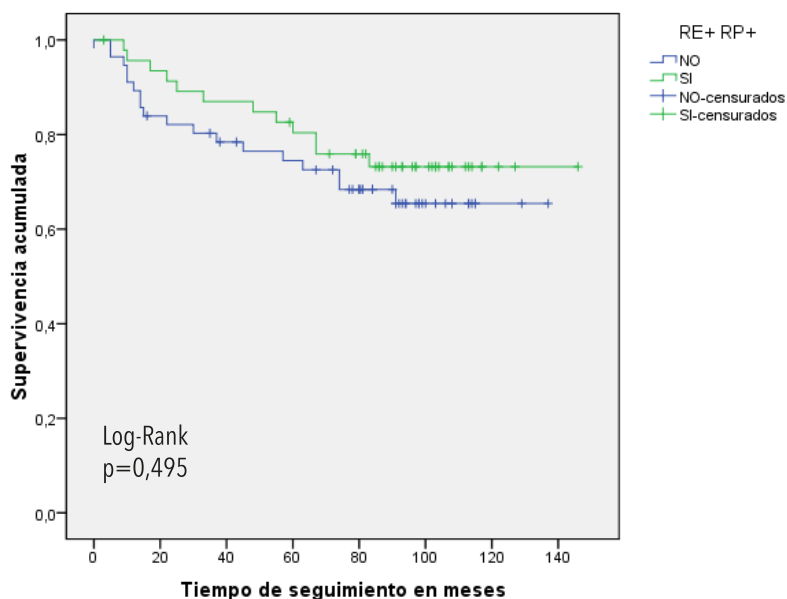


Figura 90. Supervivencia libre de enfermedad según expresión de ambos receptores hormonales.

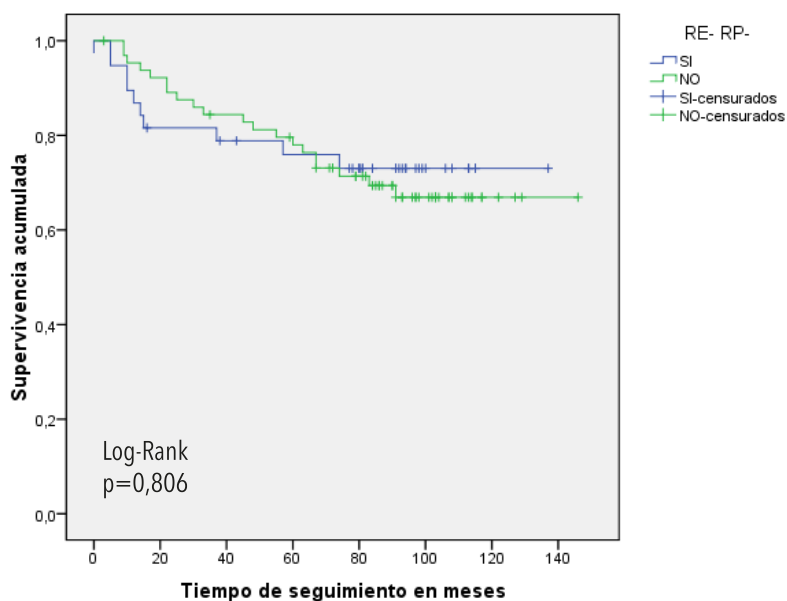


Figura 91. Supervivencia libre de enfermedad según expresión de ambos receptores hormonales.

3.5.10 Expresión HER-2/neu y supervivencia

Al realizar el estudio de supervivencia según la expresión HER-2/neu se observaron ocho fallecimientos (27,6%) en pacientes con tumor HER-2/neu positivo (HER2+) y quince fallecimientos (20,0%) en pacientes con tumor HER-2/neu negativo (HER2-). La probabilidad de supervivencia global a 3 años para pacientes con tumor HER2+ fue de $0,742 \pm 0,084$, y de $0,945 \pm 0,027$ para pacientes con tumor HER2-. A cinco años la probabilidad de supervivencia global fue de $0,703 \pm 0,088$ para pacientes con tumor HER-2+, y de $0,887 \pm 0,038$ para pacientes con tumor HER2-. Al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,262$, no demostrándose diferencias significativas (figura 92).

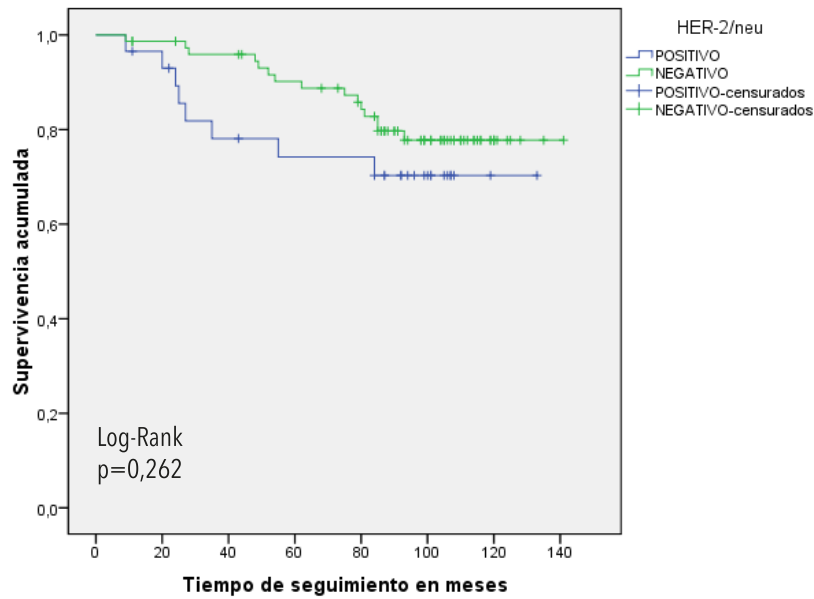


Figura 92. Supervivencia global según expresión de HER-2/neu.

La probabilidad de supervivencia libre de progresión para pacientes con tumor HER2+ a 3 años fue de $0,685 \pm 0,087$, y de $0,865 \pm 0,040$ para los pacientes con tumor HER2-. A los 5 años la probabilidad de supervivencia libre de progresión para los pacientes con tumor HER2+ fue de $0,647 \pm 0,090$, y para los pacientes con tumor HER2- fue de $0,797 \pm 0,047$. Nuevamente no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (figura 93). En relación con la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad, se observó que a los 3 años la probabilidad para pacientes con tumor HER2+ fue de $0,670 \pm 0,090$, y de $0,861 \pm 0,041$ para los pacientes con tumor HER2-. A los cinco años la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad se mantuvo estable para los pacientes con tumor HER2+, y fue de $0,804 \pm 0,067$ para los pacientes con tumor HER2-. Al realizar el test de Log-Rank se obtiene un valor de $p=0,456$, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos (figura 94).

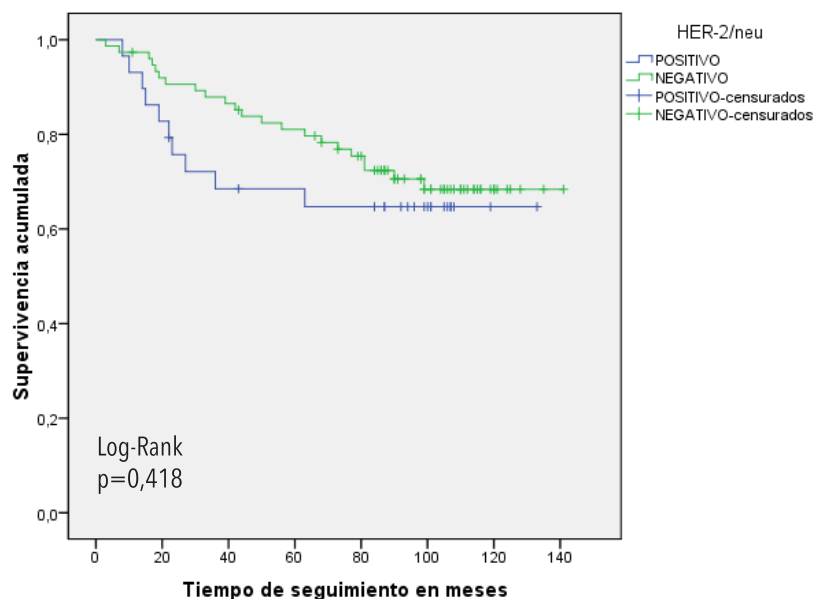


Figura 93. Supervivencia libre de progresión según expresión de HER-2/neu.

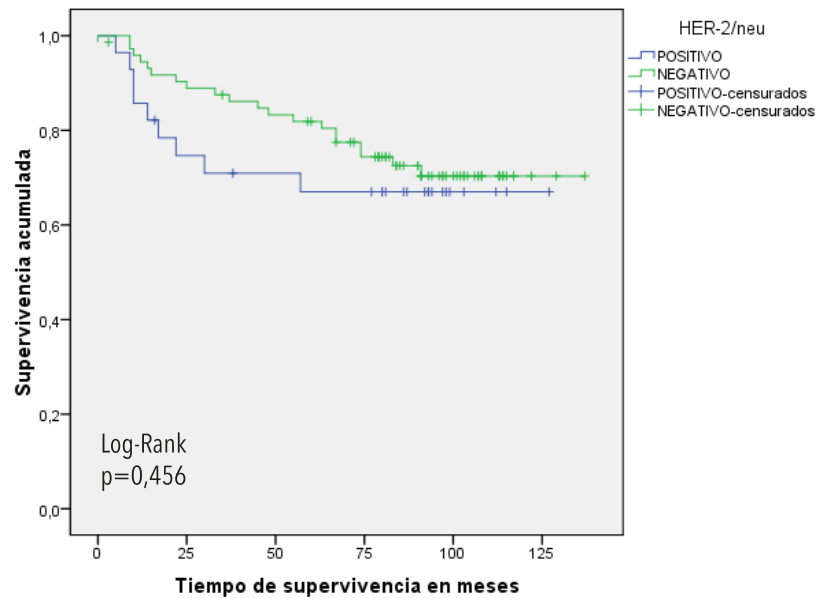


Figura 94. Supervivencia libre de enfermedad según expresión de HER-2/neu.

3.5.11 Expresión p53 y supervivencia

De los ochenta y un pacientes a los que se realizó la determinación de p53, se observaron once fallecimientos (35,5%) en pacientes con tumor p53 positivo, y otros once fallecimientos (22,0%) en pacientes con tumor p53 negativo. Al analizar la probabilidad de supervivencia global de los pacientes con tumor p53 positivo, se observó una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,796 \pm 0,074$ y una probabilidad de supervivencia global a 5 años de $0,692 \pm 0,086$. Los pacientes con tumor p53 negativo, tuvieron una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,918 \pm 0,039$ y una probabilidad a 5 años de $0,875 \pm 0,048$. Al aplicar el test de Log-Rank se obtiene un valor de $p=0,123$ (figura 95).

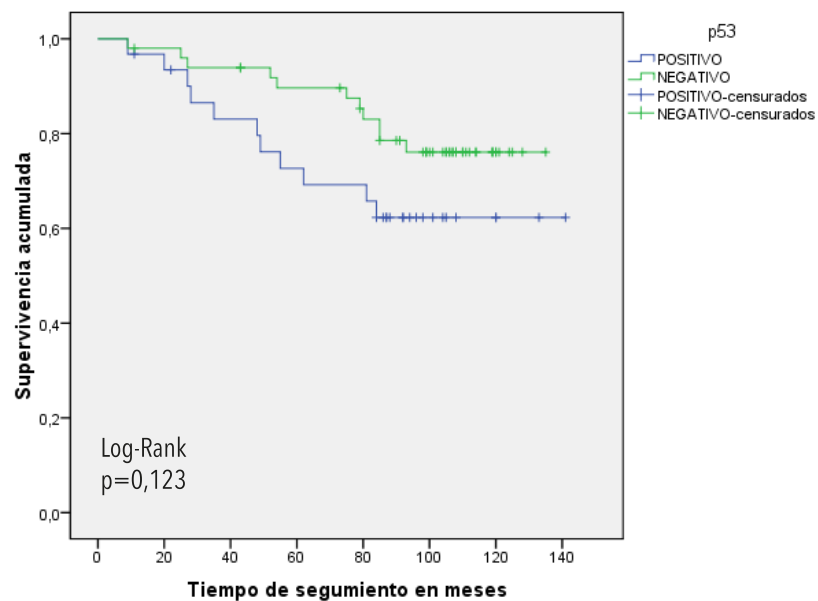


Figura 95. Supervivencia global según expresión de p53.

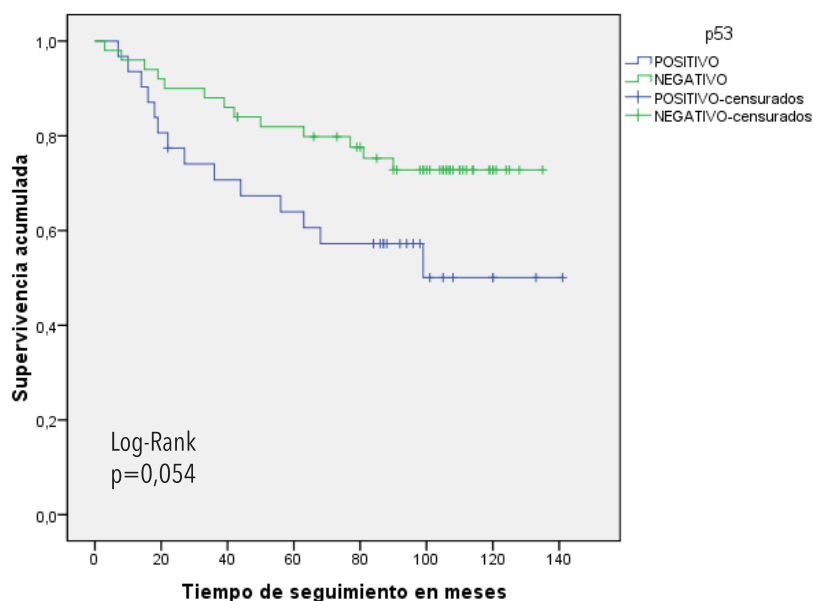


Figura 96. Supervivencia libre de progresión según expresión de p53.

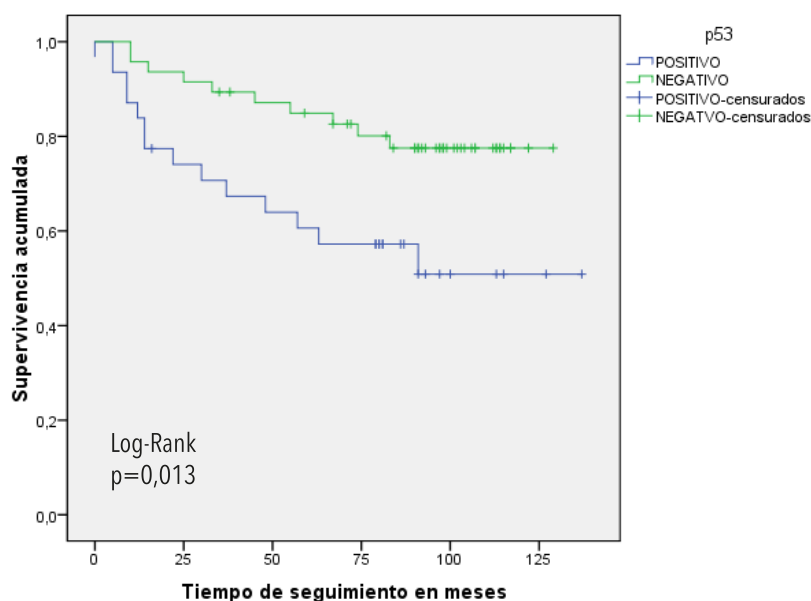


Figura 97. Supervivencia libre de enfermedad según expresión de p53.

Con respecto a la probabilidad de supervivencia libre de progresión, los pacientes con tumor p53 positivo tenían una probabilidad a 3 años de $0,707 \pm 0,082$ y una probabilidad de supervivencia libre de progresión a 5 años de $0,606 \pm 0,089$. En pacientes con tumor p53 negativo, la probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años fue de $0,860 \pm 0,049$ y una probabilidad a 5 años de $0,798 \pm 0,057$. Se obtuvo un valor de $p=0,054$, siendo no significativa la diferencia (figura 96). Los pacientes con tumor p53 positivo mostraron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de $0,673 \pm 0,085$ y una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de $0,572 \pm 0,090$. Los pacientes con tumor p53 presentaron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de $0,871 \pm 0,049$ y una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de $0,826 \pm 0,056$. Con el test de Log-Rank se obtiene un valor de $p=0,013$, por lo que existen diferencias estadísticamente significativas (figura 97).

3.5.12 Expresión Ki67 y supervivencia

Entre los pacientes con tumor que expresan Ki67 > 25% se observaron trece fallecimientos (28,3%), y ocho fallecimientos (20,0%) entre los pacientes con tumor que expresan ki67 < 25%. La probabilidad de supervivencia global a 3 años para los pacientes con tumor Ki67 > 25% fue de $0,862 \pm 0,053$, y a los 5 años la probabilidad de supervivencia global fue de $0,814 \pm 0,060$. En pacientes con tumor Ki67 < 25% la probabilidad de supervivencia global a 3 años fue de $0,897 \pm 0,049$, y la probabilidad a 5 años de $0,841 \pm 0,060$. Se aplicó el test de Log-Rank obteniéndose un valor de $p=0,378$, no existiendo diferencias estadísticas (figura 98).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años en pacientes con tumor que expresan Ki67 > 25% fue de $0,777 \pm 0,062$. En pacientes con tumor que expresan Ki67 < 25%

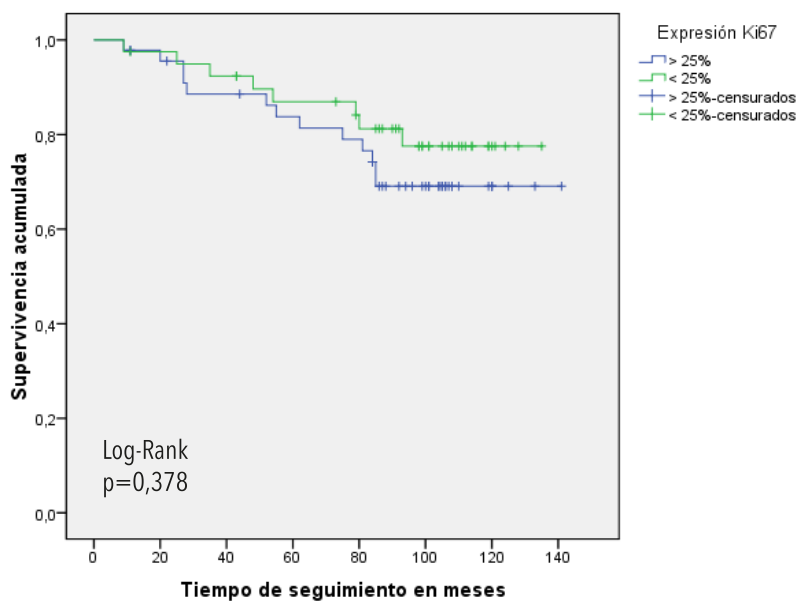


Figura 98. Supervivencia global según expresión de Ki67.

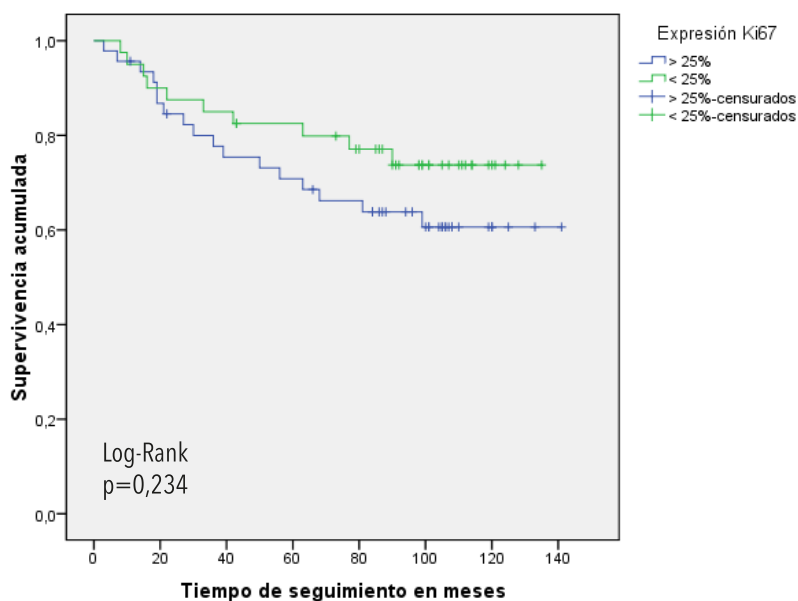


Figura 99. Supervivencia libre de progresión según expresión de Ki67.

la probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años fue de $0,825 \pm 0,060$. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 5 años fue de $0,685 \pm 0,070$ para pacientes con tumor Ki67 > 25%, y de $0,798 \pm 0,068$. Utilizando el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,234$ (figura 99).

El análisis de supervivencia libre de enfermedad muestra una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de $0,747 \pm 0,066$ para los pacientes con tumor con expresión Ki67 > 25%, y de $0,840 \pm 0,060$ para pacientes con tumor con expresión Ki67 < 25%. A los 5 años la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue de $0,676 \pm 0,071$ para los pacientes con tumor Ki67 > 25%, y de $0,812 \pm 0,064$. Al realizar el test de Log-Rank no se observaron tampoco diferencias significativas (figura 100).

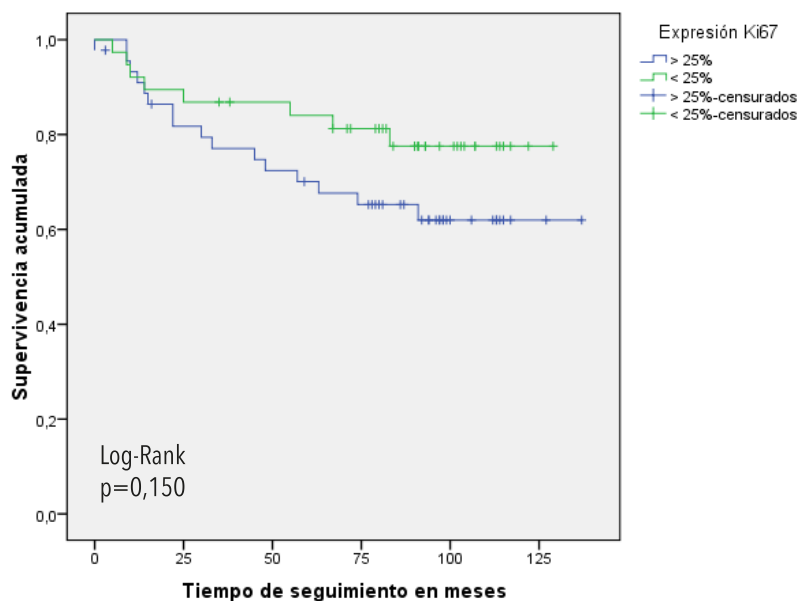


Figura 100. Supervivencia libre de enfermedad según expresión de Ki67.

3.5.13 Receptores hormonales y HER-2/neu agrupados y supervivencia

3.5.13.1 RE+RP+HER2- y supervivencia

Hubo seis pacientes (16,7%) con tumores RE+RP+HER2- que fallecieron durante la duración del estudio en contra de diecisiete pacientes (25,4%) con tumores diferentes que fallecieron durante la duración del estudio. La probabilidad de supervivencia global a los 3 años para pacientes con tumores RE+RP+HER2- fue de $0,971 \pm 0,029$ y de $0,882 \pm 0,055$ a los 5 años. Los pacientes con tumores distintos presentaron una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,884 \pm 0,045$ y de $0,811 \pm 0,049$. Al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,243$, no existiendo diferencias significativas en la supervivencia global (figura 101).

Al analizar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con tumores RE+RP+HER2- se observó una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años de $0,886 \pm 0,056$ y una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años de $0,829 \pm 0,064$. En pacientes con tumores diferentes la probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años fue de $0,775 \pm 0,051$ y $0,712 \pm 0,056$ a los 5 años. El test de Log-Rank demostró un valor de $p=0,274$, no demostrándose tampoco diferencias en supervivencia libre de progresión (figura 102). En pacientes con tumores RE+RP+HER2- la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue de $0,857 \pm 0,059$ y de $0,769 \pm 0,072$ a los 5 años. En tumores

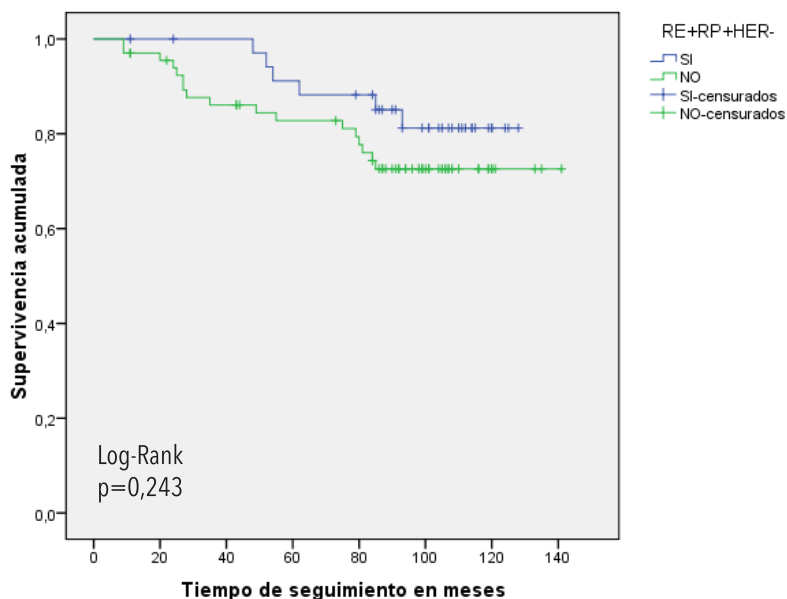


Figura 101. Supervivencia global en pacientes con tumores RE+RP+HER2-.

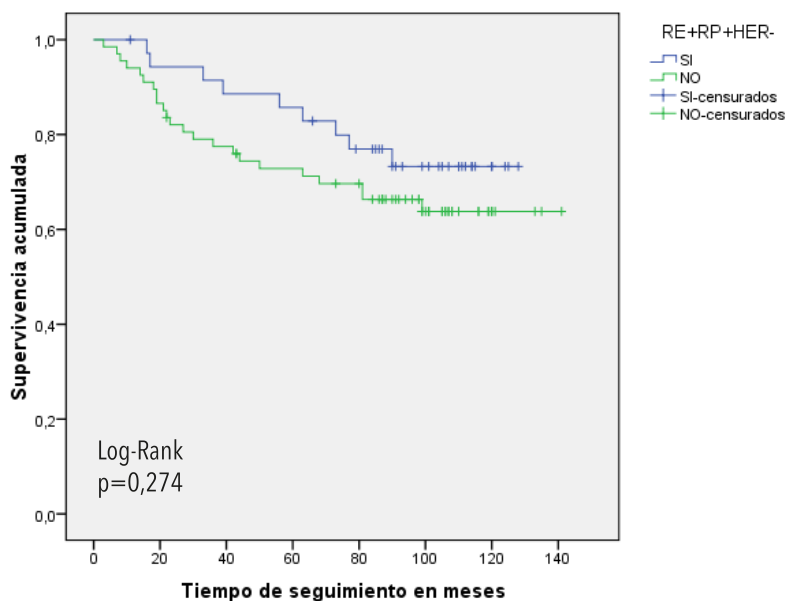


Figura 102. Supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores RE+RP+HER2-.

distintos al RE+RP+HER2- la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de $0,779 \pm 0,052$ y de $0,730 \pm 0,056$ a los 5 años. Tampoco se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad (figura 103).

3.5.13.2 RE-RP-HER2- y supervivencia

De los pacientes que presentaban tumores RE-RP-HER2- (triple negativo) se documentaron cuatro fallecimientos (16,7%) mientras que hubo diecinueve fallecimientos (24,1%) en pacientes con tumores diferentes a RE-RP-HER2-. A los 3 años la probabilidad de supervivencia global fue de $0,828 \pm 0,078$ para los pacientes con tumores RE-RP-HER2- y de $0,907 \pm 0,033$ para pacientes con tumores distintos a RE-RP-HER2-. La probabilidad de supervivencia global a 5 años se mantuvo estable para los pacientes con tumores RE-RP-HER2-

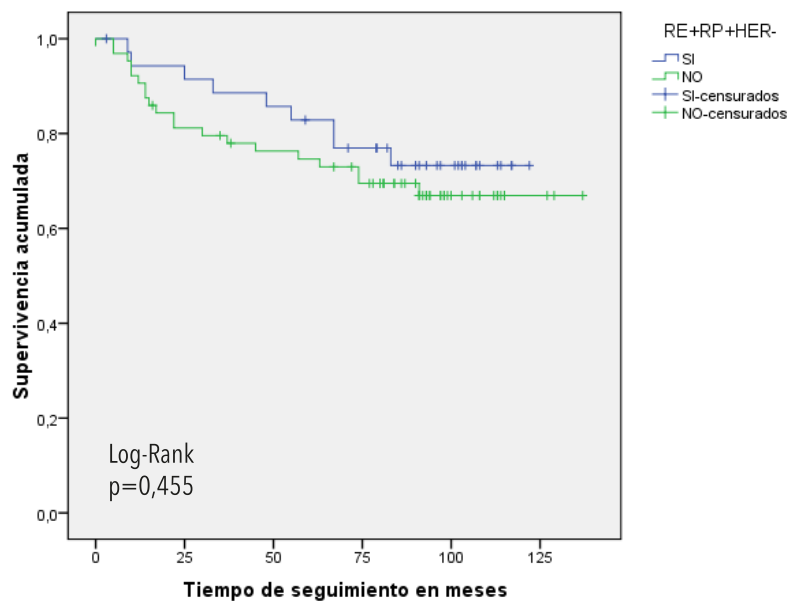


Figura 103. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores RE+RP+HER2-.

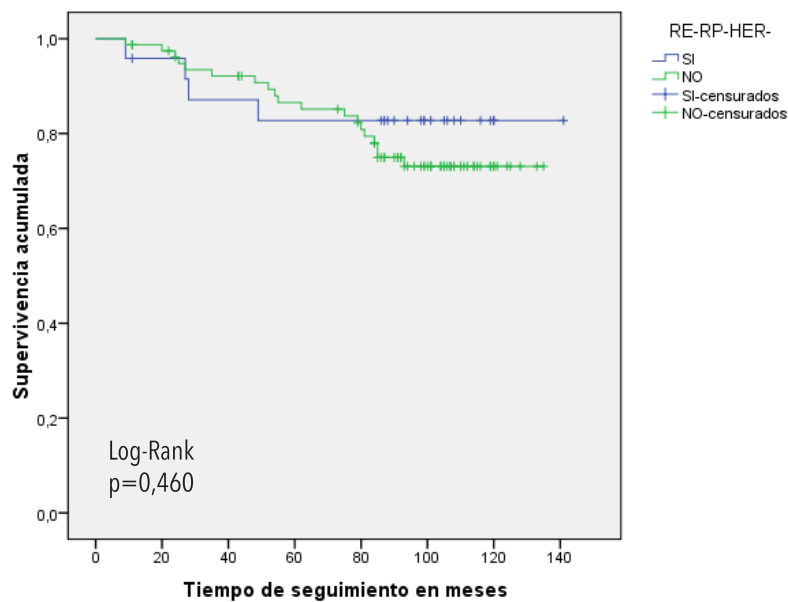


Figura 104. Supervivencia global en pacientes con tumores RE-RP-HER2-.

y fue de $0,851 \pm 0,041$ para pacientes con tumores distintos. Se aplicó el test de Log-Rank obteniéndose un valor de $p=0,460$, no existiendo por tanto diferencias estadísticamente significativas (figura104).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años para los pacientes con tumores RE-RP-HER2- fue de $0,750 \pm 0,088$, con una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años de $0,708 \pm 0,093$. Los pacientes con tumores distintos a RE-RP-HER2- presentaron una probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años de $0,833 \pm 0,042$ y una probabilidad de supervivencia libre de progresión a 5 años de $0,753 \pm 0,049$. Al realizar el análisis estadístico mediante el test de Log-Rank, no se observan diferencias significativas (figura 105). La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de $0,783 \pm$

0,086 para pacientes con tumores RE-RP-HER2- y de $0,814 \pm 0,045$ para pacientes con tumores distintos al triple negativo. A los 5 años la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue de $0,739 \pm 0,092$ para los pacientes con tumores triple negativo y de $0,759 \pm 0,050$ para los pacientes con tumores diferentes a RE-RP-HER2-. Con el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,707$, no existiendo tampoco diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (figura 106).

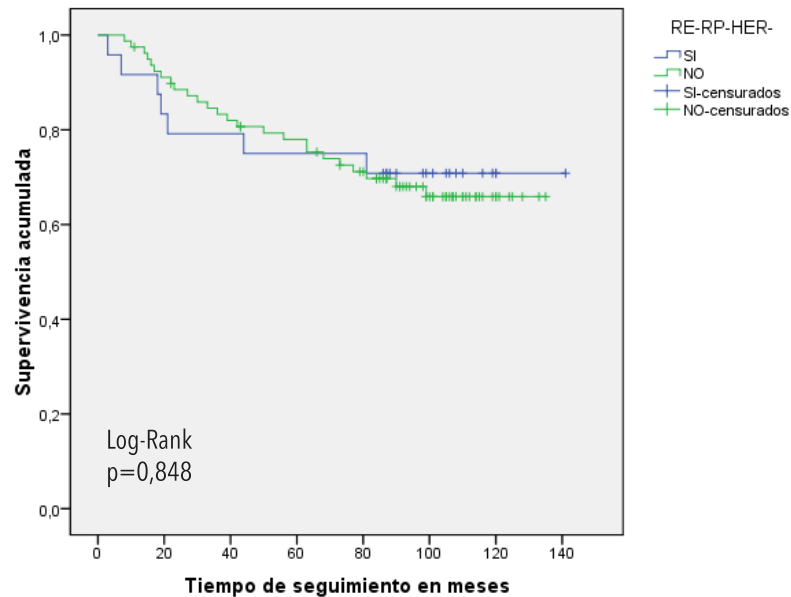


Figura 105. Supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores RE-RP-HER2-.

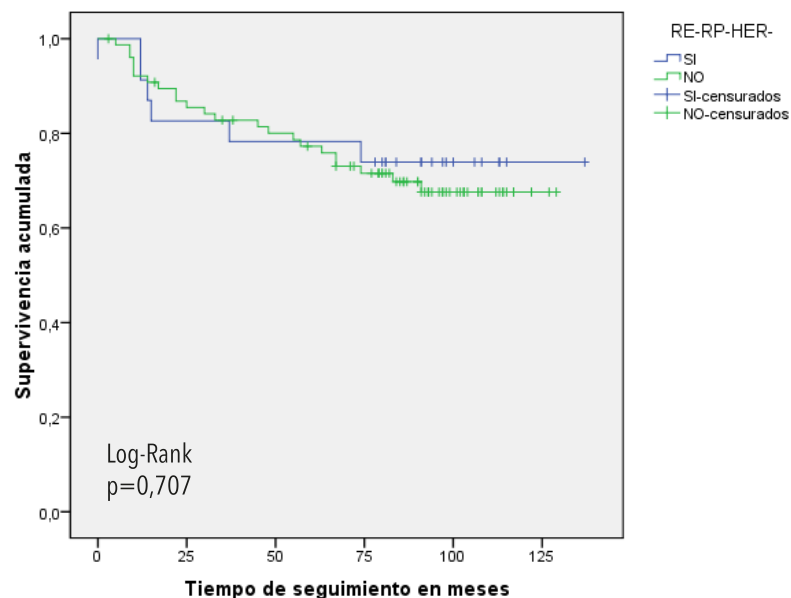


Figura 106. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores RE-RP-HER2-.

3.5.13.3 RE+RP+HER2+ y supervivencia

Hubo dos pacientes (22,2%) que fallecieron durante la duración del estudio y que tenían tumores RE+RP+HER2+ (triple positivo), mientras que veintiún pacientes (22,3%) fallecieron con tumores diferentes al triple positivo. La probabilidad de supervivencia global a los 3 años

para pacientes con tumores RE+RP+HER2+ fue de $0,778 \pm 0,139$ y se mantuvo igual a los 5 años. Los pacientes con tumores distintos al triple positivo presentaron una probabilidad de supervivencia global a 3 años de $0,900 \pm 0,032$ y de $0,853 \pm 0,038$. Al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,929$, no existiendo diferencias significativas en la supervivencia global (figura 107).

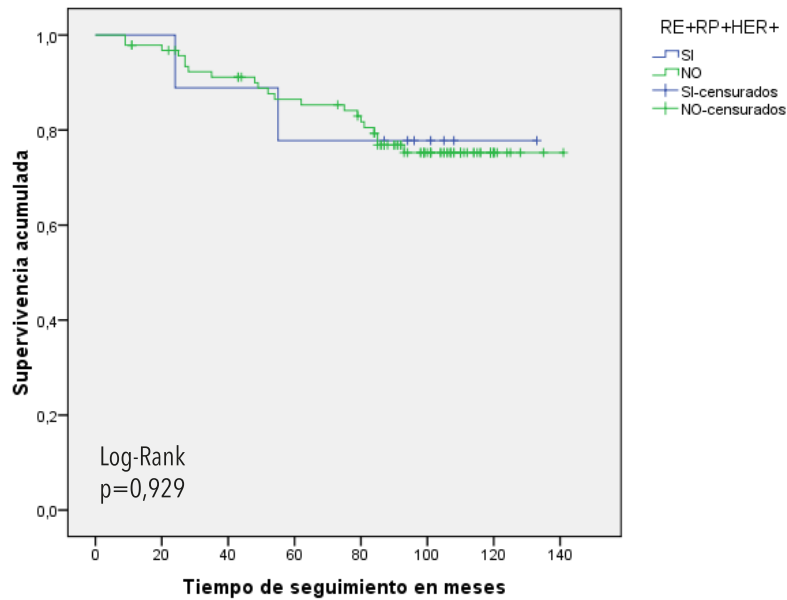


Figura 107. Supervivencia global en pacientes con tumores RE+RP+HER2+.

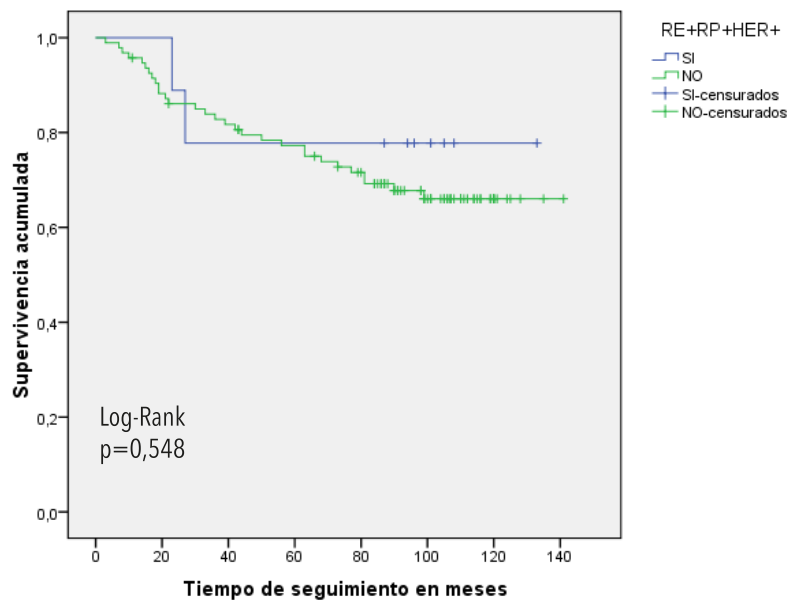


Figura 108. Supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores RE+RP+HER2+.

Al analizar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con tumores RE+RP+HER2+ se observó una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años de $0,778 \pm 0,139$ y una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años que se mantuvo igual. En pacientes con tumores diferentes la probabilidad de supervivencia libre de progresión a

3 años fue de $0,828 \pm 0,039$ y $0,750 \pm 0,045$ a los 5 años. El test de Log-Rank demostró un valor de $p=0,548$, no demostrándose tampoco diferencias en supervivencia libre de progresión (figura 108).

En pacientes con tumores RE+RP+HER2+ la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue de $0,778 \pm 0,139$, que se mantiene igual a los 5 años. En tumores distintos al RE+RP+HER2+ la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de $0,821 \pm 0,040$ y de $0,763 \pm 0,045$ a los 5 años. Igualmente no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad (figura 109).

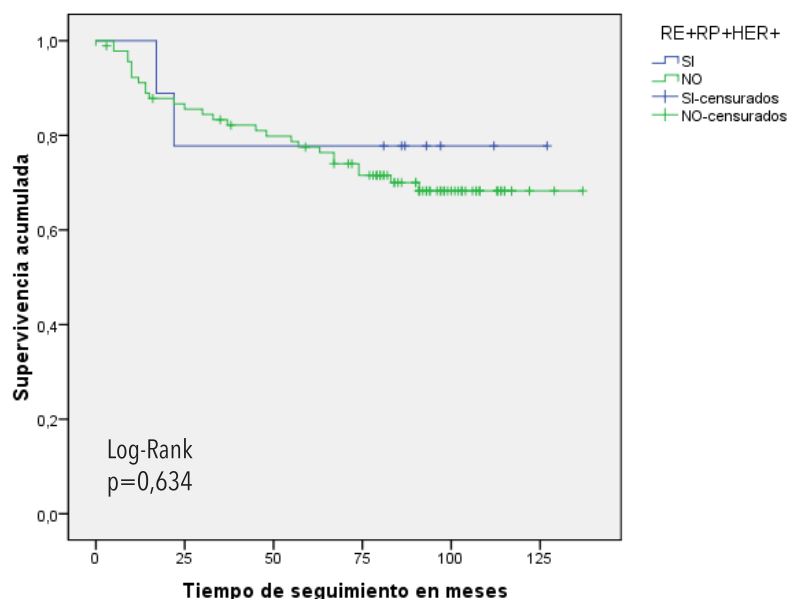


Figura 109. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores RE+RP+HER2+.

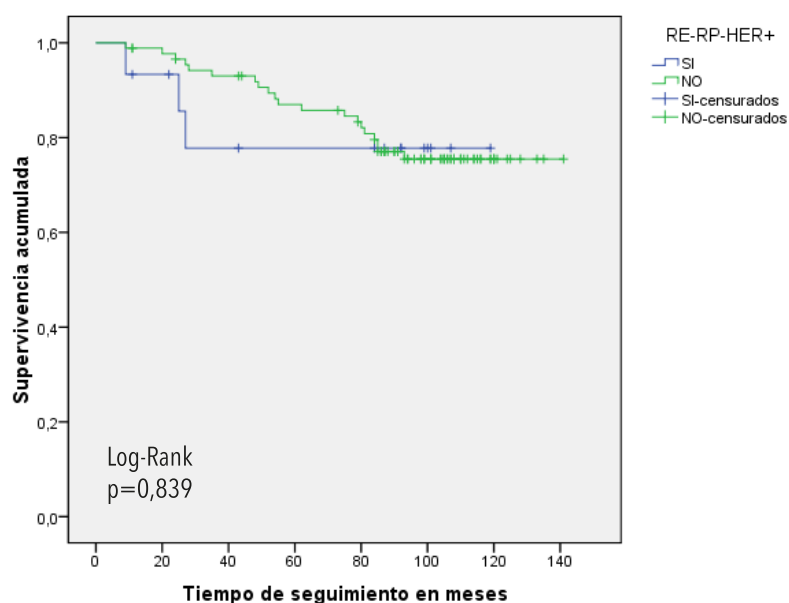


Figura 110. Supervivencia global en pacientes con tumores RE-RP-HER2+.

3.5.13.4 RE-RP-HER2+ y supervivencia

De los pacientes con tumores RE-RP-HER2+ hubo tres fallecimientos (20,0%), mientras que se observaron veinte fallecimientos (22,7%) en pacientes con tumores que no presentaban el perfil RE-RP-HER2+. La probabilidad de supervivencia global a 3 años para pacientes con tumores RE-RP-HER2+ fue de $0,778 \pm 0,114$, y se mantuvo estable a 5 años. En pacientes con tumores diferentes al RE-RP-HER2+ la probabilidad de supervivencia global a 3 años fue $0,918 \pm 0,030$ y de $0,858 \pm 0,038$ a los 5 años. Al realizar el análisis estadístico mediante el test de Log-Rank no existieron diferencias estadísticamente significativas (figura 110).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años para los pacientes con tumores RE-RP-HER2+ fue de $0,651 \pm 0,127$, y de $0,839 \pm 0,039$ para los pacientes con tumores

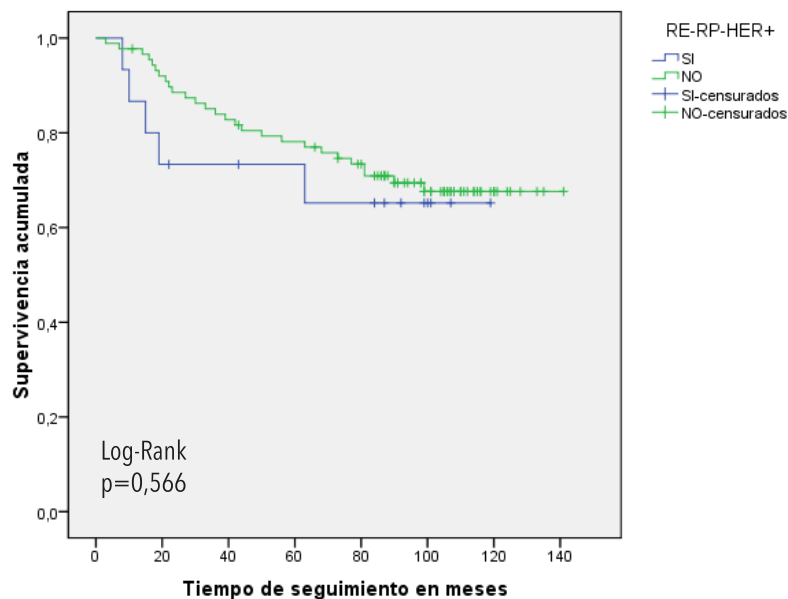


Figura 111. Supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores RE-RP-HER2+.

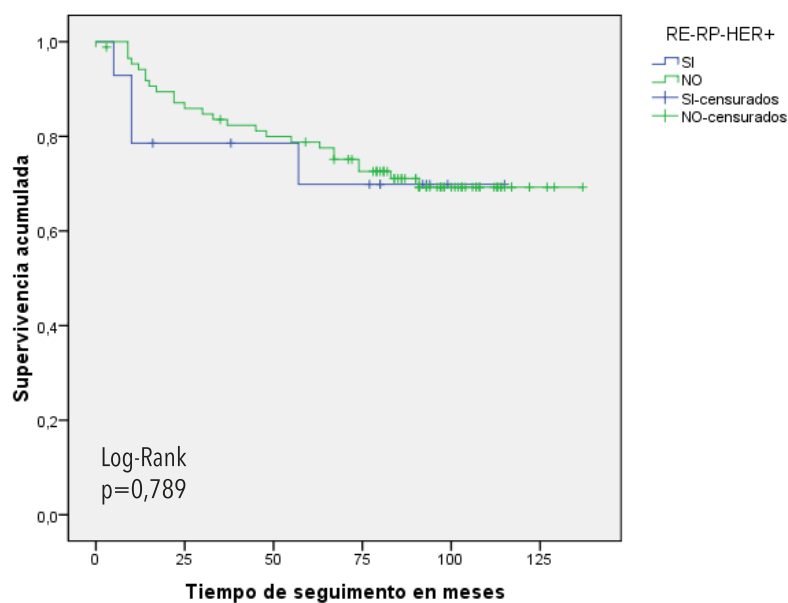


Figura 112. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores RE-RP-HER2+.

distintos. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 años se mantuvo igual para los pacientes con tumores RE-RP-HER2+, y fue de $0,770 \pm 0,045$ para los pacientes con tumores que no fuesen RE-RP-HER2+. Nuevamente no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (figura 111).

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años para los pacientes con tumores RE-RP-HER2+ fue de $0,698 \pm 0,128$, y para los pacientes con tumores que no fuesen RE-RP-HER2+ de $0,823 \pm 0,041$. A cinco años la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con tumores RE-RP-HER2+ también se mantuvo estable y fue de $0,776 \pm 0,045$ para pacientes con tumores distintos, con un valor de $p=0,789$ (figura 112).

3.5.14 Posible subgrupo molecular y supervivencia

De los pacientes tratados con quimioterapia primaria había ciento tres pacientes a los que se les había podido determinar la expresión de RE, RP y HER-2/neu. Utilizando la posible clasificación por subgrupos moleculares en base a los resultados de inmunohistoquímica (RE, RP, Her-2/neu y Ki67) y el grado histológico, se observaron cuatro fallecimientos (16,7%) en pacientes con posible tumores tipo Basal-like, ocho fallecimientos (27,6%) en pacientes con posibles tumores tipo ErBB2, tres fallecimientos (10,7%) en pacientes con posibles tumores tipo Luminal A, y ocho fallecimientos (36,4%) en pacientes con posibles tumores tipo Luminal B. La probabilidad de supervivencia global a los 3 años según el posible subgrupo molecular fue de $0,828 \pm 0,073$ para los pacientes con posibles tumores tipo Basal-like, de $0,742 \pm 0,084$ para los pacientes con posibles tumores tipo ErBB2, de $0,962 \pm 0,038$ para los pacientes con posibles tumores tipo Luminal A, y de $0,950 \pm 0,049$ para los pacientes con posibles tumores tipo Luminal B. La probabilidad de supervivencia global a 5 años se mantuvo estable en pacientes con tumores tipo Basal-like, fue de $0,703 \pm 0,088$ para los pacientes con posibles tumores ErBB2, de $0,872 \pm 0,070$ para pacientes con posibles tumores Luminal A, y de $0,900 \pm 0,067$ para los pacientes con tumores tipo Luminal B. Al aplicar el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,148$, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos (figura 113).

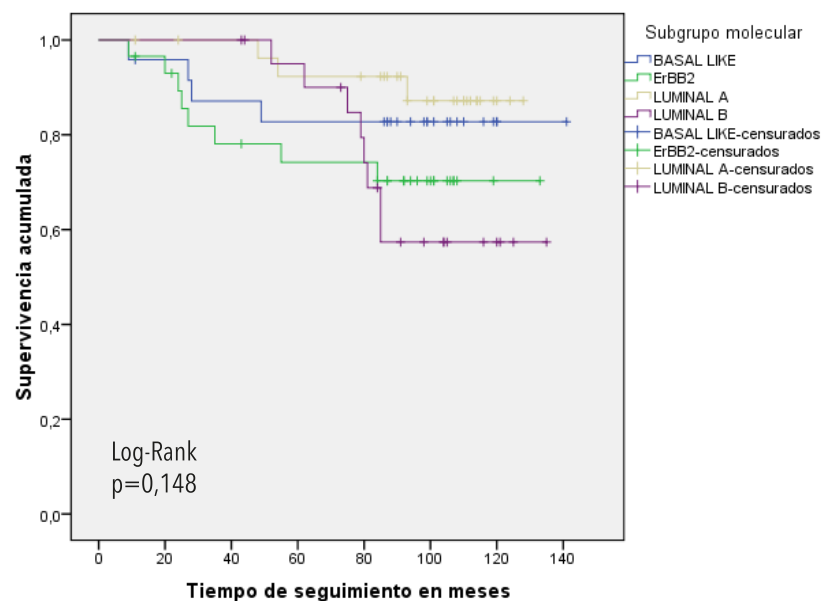


Figura 113. Supervivencia global según posible subgrupo molecular.

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años para pacientes con posibles tumores tipo Basal-like fue de $0,750 \pm 0,088$, de $0,685 \pm 0,087$ para pacientes con posibles tumores tipo ErBB2, de $0,852 \pm 0,068$ para pacientes con posibles tumores tipo Luminal A, y de $0,909 \pm 0,061$ para pacientes con posibles tumores tipo Luminal B. A cinco años la probabilidad de supervivencia libre de progresión fue de $0,708 \pm 0,093$ para los pacientes con posibles tumores tipo Basal-like, de $0,647 \pm 0,090$ para los pacientes con posibles tumores ErBB2, estable para los pacientes con posibles tumores Luminal A, y de $0,716 \pm 0,098$ para los pacientes con posibles tumores tipo Luminal B. Al realizar el análisis estadístico mediante el test de Log-Rank, no se observaron diferencias significativas (figura 114).

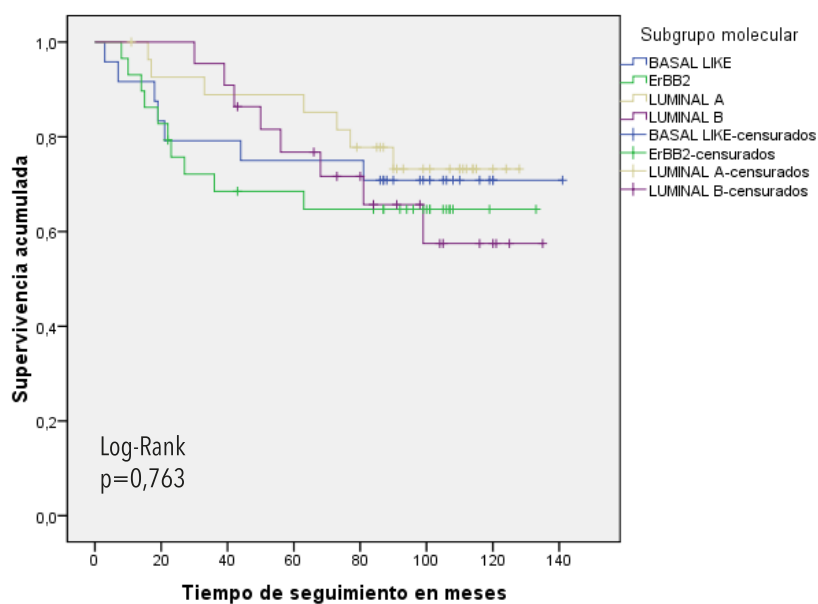


Figura 114. Supervivencia libre de progresión según posible subgrupo molecular.

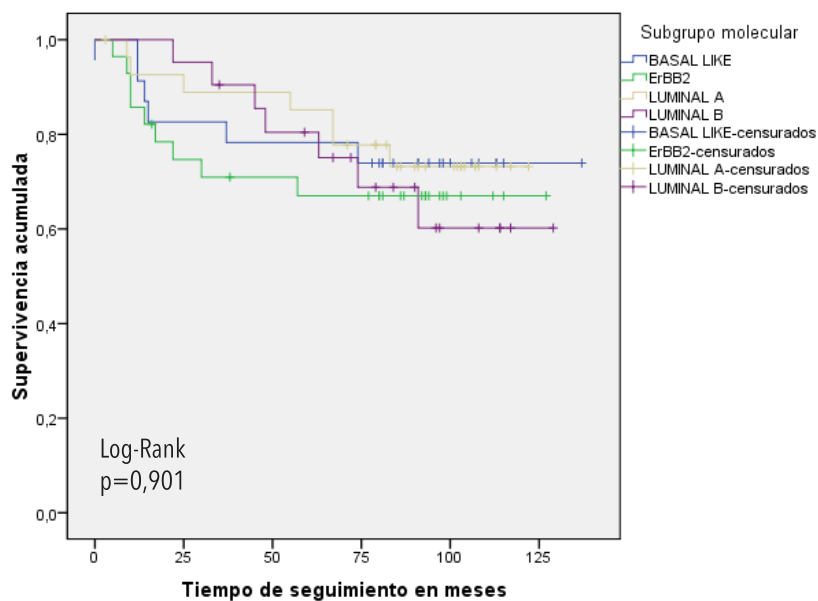


Figura 115. Supervivencia libre de enfermedad según posible subgrupo molecular.

En pacientes con posibles tumores tipo Basal-*like* la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de $0,783 \pm 0,086$. Para los pacientes con posibles tumores tipo ErBB2 la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de $0,670 \pm 0,090$. Para los pacientes con posibles tumores tipo Luminal A la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de $0,852 \pm 0,068$. Los pacientes con posibles tumores tipo Luminal B presentaron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de $0,854 \pm 0,078$. A cinco años la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue de $0,739 \pm 0,092$ para los pacientes con posibles tumores tipo Basal-*like*, de $0,670 \pm 0,090$ para los pacientes con posibles tumores ErBB2, de $0,778 \pm 0,080$ para los pacientes con posibles tumores Luminal A, y de $0,751 \pm 0,097$ para los pacientes con posibles tumores Luminal B. Nuevamente no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos (figura 115).

3.5.15 Respuesta completa histológica y supervivencia

Del grupo de pacientes tratados con quimioterapia primaria y que obtuvieron una respuesta histológica completa se observó un fallecimiento (5,3%), siendo la causa del mismo un evento no relacionado con cáncer de mama. De los pacientes que no presentaron respuesta histológica completa al tratamiento con quimioterapia primaria se observaron veintitrés fallecimientos (26,4%), de los cuales dos no estaban relacionados con cáncer de mama.

La probabilidad de supervivencia global a 3 años para los pacientes con respuesta histológica completa al tratamiento con quimioterapia primaria fue de $0,944 \pm 0,054$, manteniéndose estable a los 5 años. Para los pacientes con ausencia de respuesta histológica completa al tratamiento con quimioterapia primaria la probabilidad de supervivencia global a 3 años fue de $0,880 \pm 0,036$, y a los 5 años la probabilidad de supervivencia global fue de $0,818 \pm 0,043$. Al analizar las diferencias mediante el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,049$, siendo por tanto las diferencias estadísticamente significativas (figura 116).

Ningún paciente con respuesta histológica completa a quimioterapia primaria presentó durante la duración del estudio el evento progresión de enfermedad. En pacientes con ausencia de respuesta histológica completa a quimioterapia primaria, la probabilidad de supervivencia

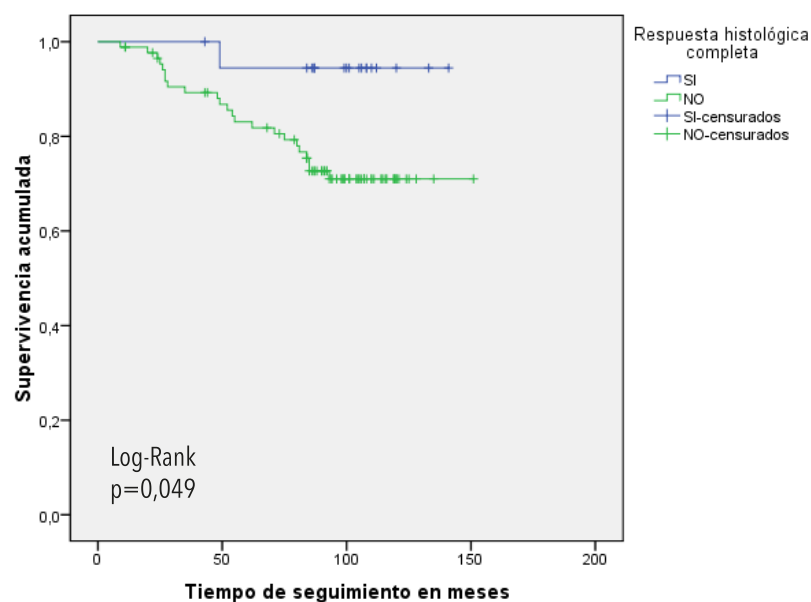


Figura 116. Supervivencia global según respuesta histológica a quimioterapia primaria.

libre de progresión a los 3 años fue de $0,812 \pm 0,042$, y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de $0,787 \pm 0,045$. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 5 años para los pacientes que no obtuvieron respuesta histológica completa fue de $0,739 \pm 0,048$, y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue de $0,726 \pm 0,049$. Las diferencias observadas en ambas situaciones fueron estadísticamente significativas (figuras 117 y 118).

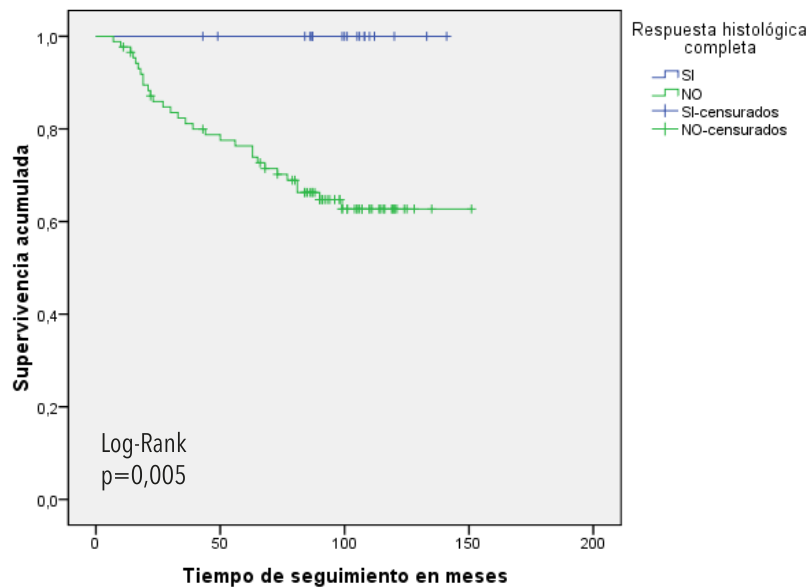


Figura 117. Supervivencia libre de progresión según respuesta histológica a quimioterapia primaria.

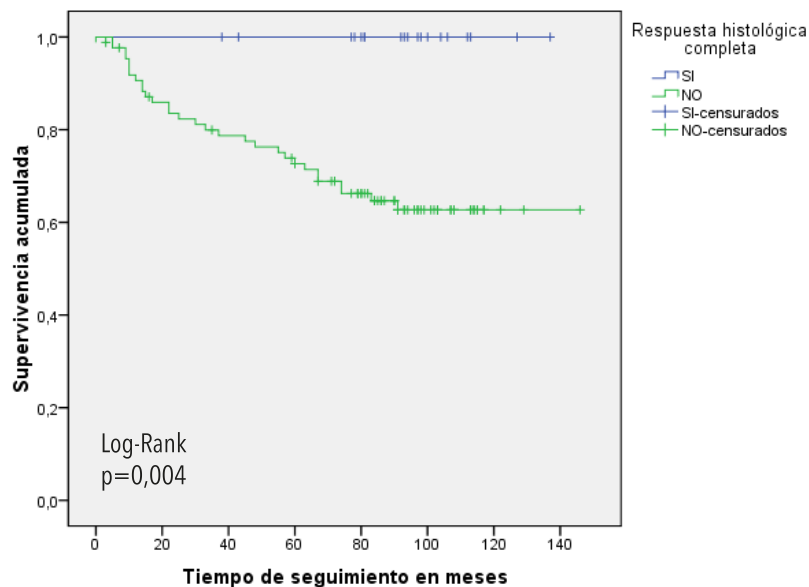


Figura 118. Supervivencia libre de enfermedad según respuesta histológica a quimioterapia primaria.

3.5.16 Respuesta patológica axilar y supervivencia

Cuando se analiza la supervivencia global de los pacientes tratados con quimioterapia según la respuesta histológica obtenida en los ganglios linfáticos axilares extirpados, se observa que los pacientes con ganglios axilares libres de neoplasia (pN0) presentan una probabilidad

de supervivencia global a los tres años de $0,951 \pm 0,034$, los pacientes con afectación ganglionar residual entre 1 a 3 ganglios (pN1) de $0,941 \pm 0,040$, los pacientes con afectación ganglionar residual entre 4 a 10 ganglios (pN2) de $0,765 \pm 0,103$, y los pacientes con afectación ganglionar residual en más de 10 ganglios linfáticos (pN3) de $0,889 \pm 0,105$. A cinco años la probabilidad de supervivencia global en pacientes pN0 es de $0,925 \pm 0,042$, en los pacientes pN1 de $0,880 \pm 0,056$, en los pacientes pN2 de $0,706 \pm 0,111$, y en los pacientes pN3 de $0,556 \pm 0,166$. Estas diferencias son estadísticamente significativas, con un valor de $p < 0,00001$ (figura 119).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los tres años para los pacientes pN0 fue de $0,902 \pm 0,046$, para los pacientes pN1 de $0,832 \pm 0,063$, para los pacientes pN2 de $0,750 \pm 0,108$, y para los pacientes pN3 de $0,800 \pm 0,126$. A los cinco años la probabilidad de supervivencia libre de progresión se mantuvo estable para los pacientes pN0, en los pacientes

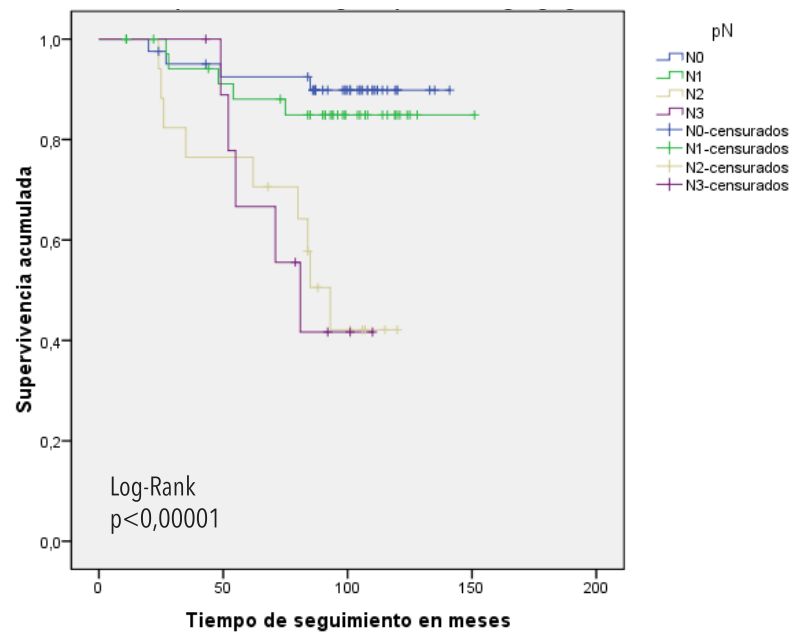


Figura 119. Supervivencia global según enfermedad ganglionar linfática residual

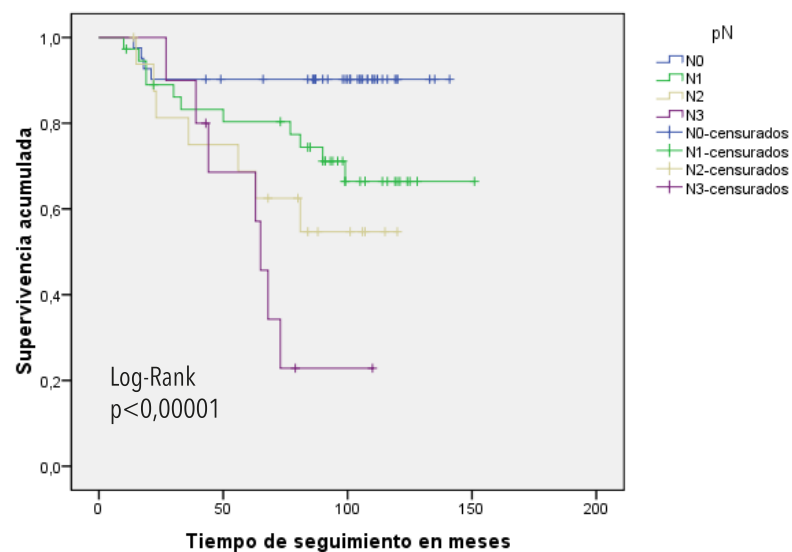


Figura 120. Supervivencia libre de progresión según enfermedad ganglionar linfática residual.

pN1 fue de $0,803 \pm 0,067$, en los pacientes pN2 fue de $0,688 \pm 0,116$, y en los pacientes pN3 fue de $0,571 \pm 0,164$. Estas diferencias observadas también fueron estadísticamente significativas (figura 120).

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad a los tres años, los pacientes con ausencia de afectación axilar después del tratamiento con quimioterapia primaria (pN0), tenían una probabilidad de supervivencia de $0,902 \pm 0,046$, los pacientes con enfermedad pN1 de $0,832 \pm 0,063$, los pacientes con enfermedad pN2 de $0,750 \pm 0,108$, y los pacientes pN3 de $0,800 \pm 0,126$. A los cinco años la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad se mantuvo estable para los pacientes pN0, fue de $0,803 \pm 0,067$ para los pacientes pN1, fue de $0,625 \pm 0,121$ para los pacientes pN2, y de $0,457 \pm 0,166$ para los pacientes pN3, con un valor de $p < 0,00001$ (figura 121).

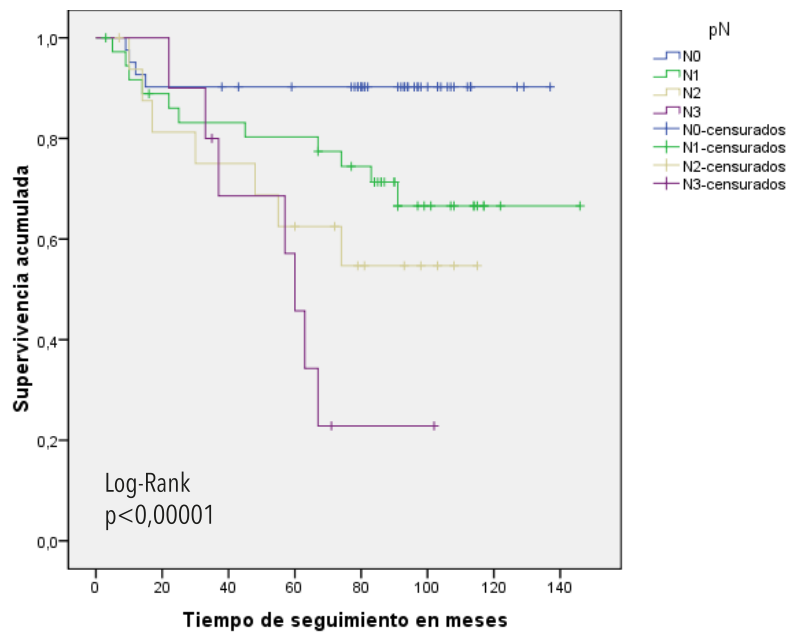


Figura 121. Supervivencia Libre de Enfermedad según enfermedad ganglionar linfática residual

3.5.17 Respuesta según RMN de mamas y supervivencia

De los pacientes que presentaron respuesta completa en la RMN de mamas al finalizar quimioterapia primaria se observaron tres fallecimientos (10,0%), y en pacientes que presentaron persistencia de enfermedad en la RMN de mamas al finalizar la quimioterapia primaria hubo diecinueve fallecimientos (27,9%). La probabilidad de supervivencia global a 3 años para pacientes con respuesta completa en la RMN de mamas fue de $0,900 \pm 0,055$, manteniéndose estable a los 5 años. En pacientes con persistencia de enfermedad en la RMN de mamas la probabilidad de supervivencia global a 3 años fue de $0,921 \pm 0,034$, y a los 5 años de $0,841 \pm 0,046$. Al realizar el análisis estadístico mediante el test de Log-Rank se obtuvo un valor de $p=0,052$, siendo las diferencias no significativas (figura 122).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años de los pacientes con respuesta completa en la RMN de mamas fue de $0,895 \pm 0,057$, que se mantuvo estable a los 5 años. En pacientes con persistencia de enfermedad en la RMN de mamas la probabilidad de supervivencia libre de progresión a 3 años fue de $0,820 \pm 0,047$, y de $0,712 \pm 0,056$ a los 5 años. Se obtuvo un valor de $p=0,013$, siendo las diferencias estadísticamente significativas (figura 123). En pacientes con respuesta completa en la RMN de mamas la probabilidad de supervivencia

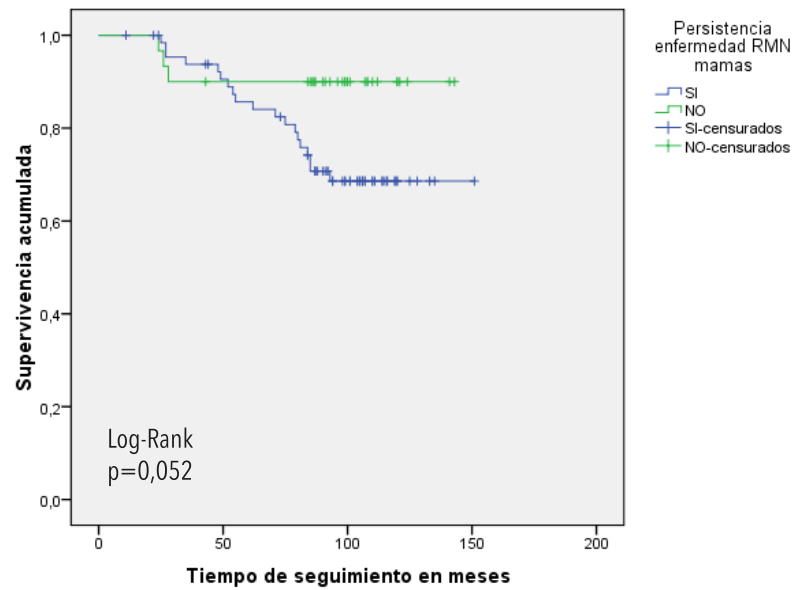


Figura 122. Supervivencia Global según respuesta en RMN de mamas a quimioterapia primaria.

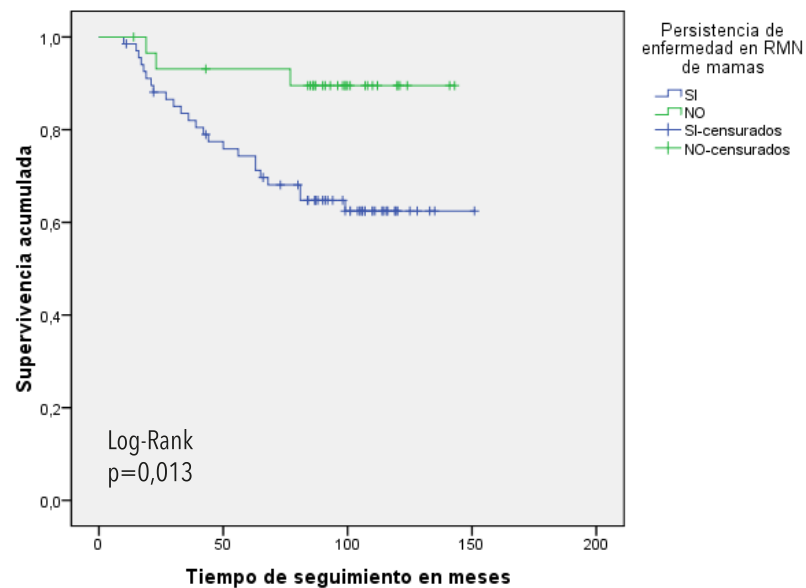


Figura 123. Supervivencia libre de progresión según respuesta en RMN de mamas a quimioterapia primaria.

libre de enfermedad a 3 años fue de $0,929 \pm 0,049$, y a los 5 años la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue de $0,891 \pm 0,059$. En pacientes con persistencia de enfermedad en la RMN de mamas al finalizar la quimioterapia primaria, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de $0,786 \pm 0,051$, y a los 5 años de $0,707 \pm 0,057$. Al aplicar el test de Log se observaron diferencias estadísticamente significativas, con un valor de $p=0,020$ (figura 124).

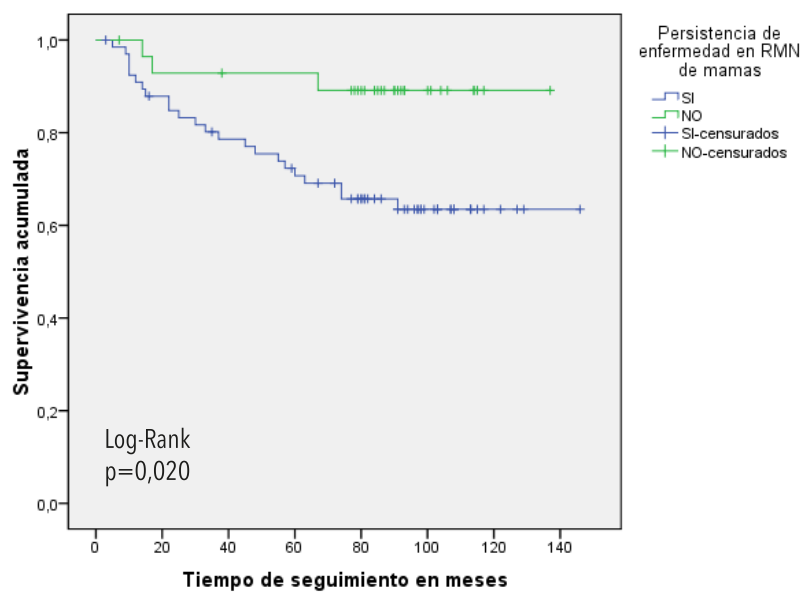


Figura 124. Supervivencia libre de enfermedad según respuesta en RMN de mamas a quimioterapia primaria.

3.6

Resultados

Impacto predictivo y pronóstico de las características estudiadas

La respuesta histológica completa (RCp) a la quimioterapia primaria basada en antraciclinas y taxanos fue el factor con mayor impacto para mejorar la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (Log-Rank test $p=0,004$), la supervivencia libre de progresión (Log-Rank test $p=0,005$) y la supervivencia global (Log-Rank test $p=0,049$), en los pacientes de este estudio afectos de cáncer de mama localmente avanzado.

Para explorar el impacto predictivo de las diferentes características clínico-patológicas analizadas sobre la respuesta histológica completa, se utilizó un modelo de Regresión Logística binaria multivariante y previamente se realizó un análisis bivariante simple mediante el Test de χ^2 , siendo la variable categórica independiente la respuesta histológica completa (tabla 22).

A pesar de que las pacientes menores de 51 años y pre-peri menopáusicas presentaron un 14% de mejora en la probabilidad de obtener una RCp a la quimioterapia primaria basada en antraciclinas y taxanos en comparación con las pacientes mayores de 50 años y post menopáusicas, esta mejoría de la razón de probabilidad u *odd ratio* (OR) no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con tumores tipo ductal infiltrante tienen 1,55 veces más de probabilidad de obtener una RCp comparada con pacientes con tumores diferentes al ductal infiltrante, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En tumores de alto grado no se demostraron diferencias en la probabilidad de obtener RCp, pero hay que tomar en cuenta que ningún paciente con tumores diferentes al alto grado, presentaron RCp.

Al analizar el impacto de la expresión de RE se observó que los pacientes con tumores RE negativos presentaron 2,456 veces más de probabilidad de obtener RCp que los pacientes con tumores RE positivos, y en pacientes con tumores RP negativos la probabilidad de obtener RCp a quimioterapia primaria fue 1,792 veces más que los pacientes con tumores RP positivos, siendo los resultados estadísticamente significativos ($p<0,01$). Si se agrupan los tumores según la expresión de RE y RP se observó que los pacientes con RE y RP negativos tenían 2,883 veces más de probabilidad de obtener RCp que los pacientes con tumores RE y RP positivos ($p<0,001$). En pacientes que presentaban tumores HER2 positivos existió una probabilidad de 1,844 veces más de obtener RCp con respecto a los pacientes con tumores HER2 negativos, aunque no se demostró que el resultado fuera estadísticamente significativo ($p=0,080$).

Los pacientes con tumores p53 positivos presentaron 1,32 veces más de probabilidad de obtener RCp en comparación con los pacientes que tenía tumores p53 negativo, no existiendo

Tabla 22. Análisis bivariante simple del impacto predictivo de las diferentes características clínico-patológicas sobre la RCp

	Todos los pacientes (%)	RCp	ILP		
			OR	IC 95%	p
Pacientes tratados	106	19			
Edad > 50 años	56 (52,8%)	9	0,877	0,521-1,463	0,599
Edad < 51 años	50 (47,2%)	10	1,145	0,706-1,857	0,599
Post-menopausia	50 (48,1%)	8	0,852	0,482-1,506	0,564
Pre-peri menopausia	54 (51,9%)	11	1,144	0,739-1,772	0,564
Ductal infiltrante	71 (67,0%)	18	1,555	1,275-1,897	0,005
Lobulillar infiltrante	20 (18,9%)	0	-	-	-
Alto grado histológico	59 (92,2%)	15	1,114	1,013-1,224	0,250
RE+	61 (59,2%)	4	0,310	0,128-0,150	0,001
RE-	42 (40,8%)	15	2,456	1,666-3,620	0,001
RP+	51 (49,5%)	4	0,376	0,154-0,917	0,006
RP-	52 (50,5%)	15	1,792	1,283-2,505	0,006
RE+RP+	47 (45,6%)	4	0,411	0,168-1,007	0,015
RE-RP-	38 (36,9%)	15	2,883	1,897-4,382	<0,001
HER-2 positivo	28 (27,7%)	8	1,844	0,970-3,506	0,080
HER-2 negativo	73 (72,3%)	10	0,732	0,476-1,126	0,080
p53 positivo	31 (39,7%)	6	1,320	0,693-2,515	0,430
p53 negativo	47 (60,3%)	6	0,805	0,443-1,461	0,430
Ki67 > 25%	45 (54,2%)	12	1,648	1,159-2,344	0,025
Ki67 ≤ 25%	38 (45,8%)	3	0,389	0,138-1,097	0,025
RE+RP+HER2-	36 (36,0%)	1	0,130	0,019-0,889	0,002
RE-RP-HER2-	23 (23,0%)	9	2,929	1,508-5,689	0,005
RE+RP+HER2+	9 (9,00%)	3	2,278	0,628-8,263	0,203
RE-RP-HER2+	14 (14,0%)	5	2,531	0,962-6,655	0,075
Posible Luminal A	28 (28,0%)	1	0,169	0,024-1,162	0,014
Posible Luminal B	21 (21,0%)	0	-	-	-
Posible ErBB2	28 (28,0%)	8	1,822	0,959-3,462	0,086
Posible Basal-Like	23 (23,0%)	9	2,929	1,508-5,689	0,003
RC por RMN	29 (30,2%)	11	3,300	1,984-5,490	<0,001
Ausencia RC por RMN	67 (69,8%)	4	0,343	0,147-0,800	<0,001

diferencias estadísticamente significativas. Cuando los tumores tenían una expresión de Ki67 > 25% la probabilidad de obtener RCp fue de 1,648 veces más alta que en los tumores con Ki67 ≤ 25%, con un valor de p=0,025. Al agrupar a los pacientes según la expresión de RE, RP y HER2, se observó que los pacientes con tumores RE-RP-HER2- (triple negativo) presentaban 2,93 veces más de probabilidad de obtener RCp a quimioterapia primaria, con un valor de p estadísticamente significativo (p=0,005). Por otro lado, los pacientes con tumores RE+RP+HER2- tenían cerca de un 90% de probabilidad (OR 0,130) de no obtener RCp a quimioterapia primaria con una valor de p=0,002. Finalmente los pacientes que presentaban ausencia

de enfermedad en la RMN de mama al finalizar la quimioterapia primaria tenían 3,300 veces más de probabilidad de obtener RCp que los pacientes con persistencia de enfermedad en la RMN de mamas, con un valor de $p < 0,001$ (tabla 22).

Tomando en cuenta las características clínico patológicas con mayor impacto en la probabilidad de obtener RCp a quimioterapia primaria se realizó un análisis de Regresión Logística multivariante, demostrándose en el modelo que mostró el mejor ajuste, que la ausencia de enfermedad en la RMN y los tumores con receptor de estrógeno negativo son variables clínico patológicas independientes que predicen una alta probabilidad de obtener RCp a quimioterapia primaria (tabla 23).

Tabla 23. Análisis multivariante del impacto predictivo de las diferentes características clínico-patológicas sobre la RCp

	Todos los pacientes (%)	RCp	ILP		
			OR	IC 95%	p
<i>Pacientes tratados</i>	106	19			
RE-	42 (40,8%)	15	0,110	0,013-0,960	0,046
Ki67 > 25%	45 (54,2%)	12	1,833	0,127-26,441	0,656
RC por RMN	29 (30,2%)	11	0,018	0,02-0,213	0,001

Para contrastar si existe un efecto en la supervivencia asociado a las características clínico-patológicas de los pacientes estudiados, se practicó el análisis estadístico utilizando un Modelo de Cox. Las variables dependientes categóricas analizadas fueron el evento progresión de enfermedad y el evento muerte por cualquier causa. Se realizó un análisis univariante para detectar el impacto de cada una de las variables estudiadas en nuestro grupo de pacientes, y el análisis multivariante fue elaborado con todas las variables pronósticas conocidas, así como aquellas que hubiesen mostrado mayor impacto en el modelo univariante.

En nuestro grupo de pacientes estudiados los que obtuvieron respuesta completa axilar (pN0) y en la RMN de mama al completar el tratamiento de quimioterapia mostraron una disminución estadísticamente significativa del riesgo de presentar el evento progresión de enfermedad, con un OR=0,169 y OR=0,248, respectivamente. Por el contrario los pacientes con afectación ganglionar axilar en más de diez ganglios linfáticos (pN3) presentaron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de progresión de enfermedad con un OR=7,742 ($p=0,005$). Los pacientes que obtuvieron RCp a la quimioterapia primaria presentaron una mejora del 66% en el riesgo de presentar el evento progresión de enfermedad, pero esta mejoría no fue estadísticamente significativa ($p=0,079$). Hay que tomar en cuenta que estos resultados pueden estar condicionados por el número pequeño de pacientes que alcanzaron una RCp a la quimioterapia primaria y el hecho de que ningún paciente con RCp presentó el evento progresión (tabla 24).

Cuando se analiza la supervivencia global se observa que la mayor reducción del riesgo de presentar el evento muerte sucede en los pacientes que obtienen respuesta completa ganglionar a la quimioterapia primaria (pN0), siendo el OR=0,256 ($p=0,022$). Los pacientes con RCp obtienen una reducción del riesgo de muerte del 83% (OR=0,170) y aquellos con respuesta completa en la RMN de mamas una reducción del riesgo del 68% (OR=0,319), pero estas mejorías no alcanzaron la significación estadística (tabla 25).

Tabla 24. Análisis univariante del impacto pronóstico de las diferentes características clínico-patológicas sobre el intervalo libre de progresión

	Todos los Pacientes (%)	Evento progresión	ILP		
			OR	IC 95%	p
Pacientes tratados	106				
Edad > 50 años	60 (54,5%)	18	0,931	0,469-1,848	0,837
Edad < 51 años	40 (45,5%)	15	1,075	0,541-2,134	0,837
Post-menopausia	54 (50,0%)	19	1,332	0,668-2,657	0,416
Pre-peri menopausia	54 (50,0%)	14	0,751	0,376-1,498	0,416
Ductal infiltrante	75 (68,2%)	22	1,012	0,491-2,087	0,975
Lobulillar infiltrante	20 (18,2%)	6	0,889	0,367-2,155	0,795
Alto grado histológico	62 (60,9%)	19	0,973	0,464-2,041	0,942
RE+	62 (58,5%)	19	0,859	0,431-1,713	0,666
RE-	44 (41,5%)	14	1,164	0,584-2,323	0,666
RP+	51 (48,1%)	14	0,704	0,353-1,405	0,320
RP-	55 (51,9%)	19	1,420	0,712-2,834	0,320
RE+RP+	47 (44,3%)	12	0,627	0,309-1,276	0,198
RE-RP-	40 (37,7%)	12	1,048	0,515-2,130	0,897
HER-2 positivo	29 (27,9%)	10	1,360	0,644-2,874	0,420
HER-2 negativo	75 (72,1%)	22	0,735	0,348-1,554	0,420
p53 positivo	31 (38,3%)	14	2,072	0,974-4,418	0,059
p53 negativo	50 (61,7%)	13	0,483	0,226-1,029	0,059
Ki67 > 25%	46 (53,5%)	17	1,599	0,732-3,493	0,239
Ki67 ≤ 25%	40 (46,4%)	10	0,626	0,286-1,367	0,239
RE+RP+HER2-	36 (35,0%)	9	0,653	0,302-1,411	0,278
RE-RP-HER2-	24 (23,3%)	7	0,922	0,398-2,131	0,848
RE+RP+HER2+	9 (8,70%)	2	0,647	0,155-2,710	0,552
RE-RP-HER2+	15 (14,6%)	5	1,321	0,508-3,431	0,568
Posible Luminal A	28 (27,2%)	7	0,682	0,295-1,578	0,371
Posible Luminal B	22 (21,4%)	8	1,161	0,521-2,588	0,715
Posible ErBB2	29 (28,2%)	10	1,344	0,636-2,839	0,439
Posible Basal-like	24 (23,3%)	7	0,922	0,398-2,131	0,848
RCp mama y axila	19 (17,9%)	0	0,340	0,001-1,484	0,079
Ausencia de RCp	87 (82,1%)	30	29,15	0,674-1261,0	0,079
pN0	41 (39,0%)	4	0,169	0,054-0,531	0,002
pN1	37 (35,2%)	11	1,175	0,484-2,854	0,721
pN2	17 (16,2%)	7	2,100	0,713-6,182	0,178
pN3	10(9,50%)	7	7,742	1,845-32,485	0,005
RC por RMN	30(30,6%)	3	0,248	0,075-0,823	0,023
Ausencia RC por RMN	68(69,4%)	24	4,038	1,215-13,418	0,023

Tabla 25. Análisis univariante del impacto pronóstico de las diferentes características clínico-patológicas sobre la supervivencia global

	Todos los pacientes (%)	Evento muerte	ILP		
			OR	IC 95%	p
Pacientes tratados	106				
Edad > 50 años	60 (54,5%)	17	1,460	0,651-3,276	0,359
Edad < 51 años	40 (45,5%)	9	0,685	0,305-1,537	0,359
Post-menopausia	54 (50,0%)	15	1,419	0,637-3,159	0,392
Pre-peri menopausia	54 (50,0%)	10	0,705	0,317-1,569	0,392
Ductal infiltrante	75 (68,2%)	18	1,200	0,522-2,761	0,668
Lobulillar infiltrante	20 (18,2%)	4	0,719	0,248-2,088	0,544
Alto grado histológico	62 (60,9%)	16	1,006	0,418-2,417	0,990
RE+	62 (58,5%)	15	0,944	0,424-2,101	0,887
RE-	44 (41,5%)	10	1,060	0,476-2,360	0,887
RP+	51 (48,1%)	11	0,745	0,338-1,642	0,465
RP-	55 (51,9%)	14	1,342	0,609-2,958	0,465
RE+RP+	47 (44,3%)	9	0,611	0,270-1,385	0,238
RE-RP-	40 (37,7%)	8	1,154	0,498-2,676	0,738
HER-2 positivo	29 (27,9%)	8	1,626	0,689-3,837	0,267
HER-2 negativo	75 (72,1%)	15	0,615	0,261-1,451	0,267
p53 positivo	31 (38,3%)	11	1,910	0,827-4,412	0,130
p53 negativo	50 (61,7%)	11	0,524	0,227-1,210	0,130
Ki67 > 25%	46 (53,5%)	13	1,481	0,614-3,573	0,382
Ki67 ≤ 25%	40 (46,4%)	8	0,675	0,280-1,629	0,382
RE+RP+HER2-	36 (35,0%)	6	0,579	0,228-1,469	0,250
RE-RP-HER2-	24 (23,3%)	4	0,668	0,227-1,965	0,464
RE+RP+HER2+	9 (8,70%)	2	0,936	0,219-3,994	0,929
RE-RP-HER2+	15 (14,6%)	3	1,133	0,337-3,818	0,840
Posible Luminal A	28 (27,2%)	3	0,356	0,106-1,200	0,096
Posible Luminal B	22 (21,4%)	8	1,946	0,823-4,599	0,129
Posible ErBB2	29 (28,2%)	8	1,610	0,682-3,800	0,277
Posible Basal- <i>like</i>	24 (23,3%)	4	0,668	0,227-1,965	0,464
RCp mama y axila	19 (17,9%)	1	0,170	0,023-1,262	0,083
Ausencia de RCp	87 (82,1%)	23	5,870	0,793-43,47	0,079
pN0	41 (39,0%)	4	0,256	0,080-0,819	0,022
pN1	37 (35,2%)	5	0,434	0,147-1,285	0,132
pN2	17 (16,2%)	9	5,946	1,959-18,053	0,002
pN3	10 (9,50%)	5	4,278	1,118-16,363	0,034
RC por RMN	30 (30,6%)	3	0,319	0,094-1,079	0,066
Ausencia RC por RMN	68 (69,4%)	19	3,133	0,927-10,595	0,066

Por otro lado, los pacientes con enfermedad residual ganglionar pN2 y pN3 presentaron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de muerte, siendo el OR=5,946 para pacientes con enfermedad ganglionar residual pN2 ($p=0,002$) y el OR=4,278 para pacientes con enfermedad ganglionar residual pN3 ($p=0,034$).

El análisis multivariante fue realizado tomando en cuenta las variables pronósticas conocidas como la expresión de receptores hormonales, la sobreexpresión de HER2 y el grado histológico. Igualmente se incorporaron en el modelo la edad, la expresión de p53 y Ki67, y las variables que en el análisis univariante podrían afectar el riesgo de ocurrencia de los eventos progresión de enfermedad y muerte. El modelo que ofreció el mejor ajuste excluyó al variable alto grado histológico, debido a que sólo tres pacientes con tumores que no presentaban alto grado histológico presentaron el evento progresión de enfermedad, traduciéndose en altos valores de OR. Los resultados que se obtuvieron demostraron que las variables clínico patológicas independientes capaces de predecir el riesgo de progresión de enfermedad fueron la expresión de p53 (OR=2,529 con un valor de $p=0,042$) y la ausencia de enfermedad residual en ganglios linfáticos (OR=0,145 con un valor de $p=0,010$). La persistencia de enfermedad en la RMN de mama al completar la quimioterapia primaria mostró un OR=4,010, pero este aumento del riesgo no fue significativamente estadístico (tabla 26).

Tabla 26. Análisis multivariante del impacto pronóstico de las diferentes características clínico-patológicas sobre el intervalo libre de progresión

	Todos los pacientes (%)	Progresión de lo enfermedad	ILP		
			OR	IC 95%	p
Pacientes tratados	106				
p53 positivo	31 (38,3%)	14	2,529	1,034-6,1888	0,042
pN0	41 (39,0%)	4	0,145	0,033-0,633	0,010
Persistencia de enfermedad RMN	30 (30,6%)	3	4,010	0,922-17,437	0,064

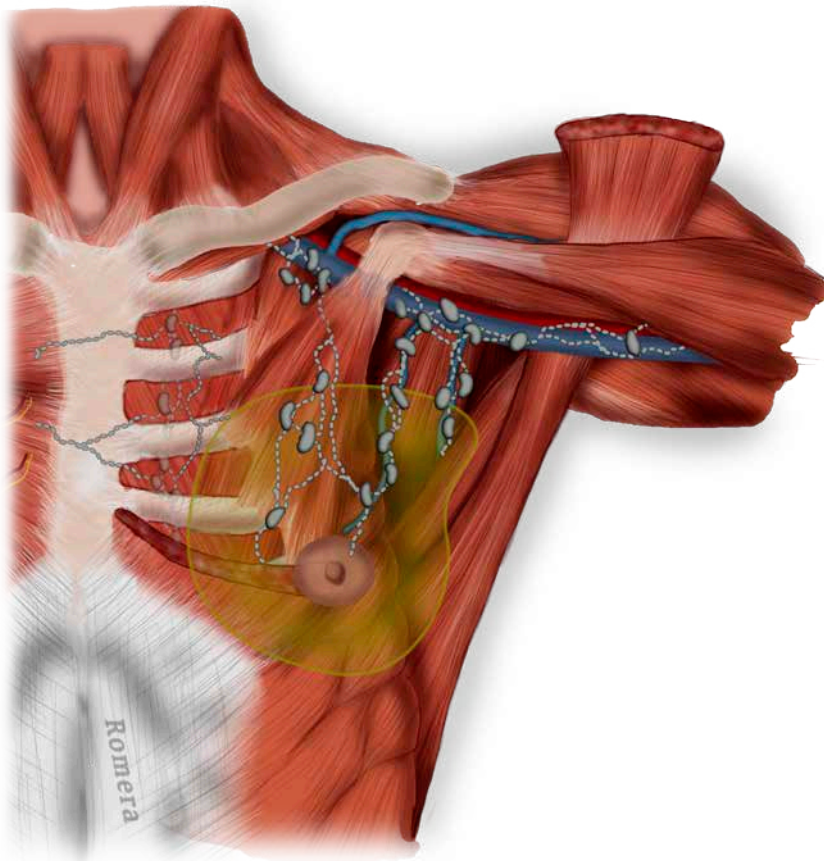
Con respecto al evento muerte, el modelo que mostró el mejor ajuste demostró que las variables clínico patológicas independientes que predicen mejor el riesgo de muerte de forma significativa fueron la persistencia de enfermedad residual ganglionar en más de cuatro (pN2) y diez (pN3) ganglios linfáticos axilares, con un OR=5,630 y OR=5,804, respectivamente (tabla 27).

Tabla 27. Análisis multivariante del impacto pronóstico de las diferentes características clínico-patológicas sobre la supervivencia global

	Todos los pacientes (%)	Evento muerte	SG		
			OR	IC 95%	p
Pacientes tratados	106				
pN2	17 (16,2%)	9	5,630	1,184-16,831	0,002
pN3	10 (9,50%)	5	5,804	1,431-23,529	0,014

4

Discusión



Discusión

El uso de terapia sistémica como parte integral del tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) ha permitido mejorar los resultados pronósticos de este grupo de pacientes. La quimioterapia primaria en este contexto ha sido pionera para su aplicación en otros tipos de tumores. Muchos investigadores se han dedicado en los últimos veinte años a ampliar los conocimientos con muy interesantes estudios clínicos, pero todavía faltan algunas preguntas por contestar. Sabemos que probablemente no todos los subgrupos de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado se benefician igual del tratamiento sistémico disponible previo al tratamiento locorregional.

La obtención de respuesta histológica completa al tratamiento primario sigue siendo el factor pronóstico más importante con respecto a la supervivencia libre de enfermedad y a la supervivencia global. El estudio B-18 del “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project” (NSABP), que de forma aleatorizada comparó la quimioterapia adyuvante versus la quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria, mostró que la respuesta histológica completa se correlacionaba de forma significativa con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.¹²⁷ Conocer la respuesta histológica a un tratamiento sistémico determinado (quimioterapia, hormonoterapia, tratamiento con agentes dianas, o la combinación de todos) puede permitir, en teoría, ofrecer una terapia adyuvante diferente a pacientes que no haya podido obtener respuesta histológica completa al tratamiento primario. De forma indirecta definir los factores predictivos asociados a la probabilidad de respuesta histológica completa, permitiría también seleccionar de primera línea la mejor combinación de tratamiento para obtener este objetivo. En definitiva, poder incrementar la tasa de respuesta histológica completa, que permita mejorar aún más el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad.

Una ventaja de la quimioterapia primaria es que la respuesta al tratamiento puede ser observada directamente. Este tipo de información se pierde cuando el tratamiento sistémico se administra después de la cirugía del tumor primario. La valoración de la respuesta clínica a una determinada maniobra terapéutica se realiza de forma convencional con la exploración física y el apoyo de los estudios de imágenes actualmente disponibles (radiología simple, estudios por ecografía, tomografía computadorizada, resonancia magnética nuclear, gammagrafía, tomografía por emisión de positrones, entre otras). La respuesta *in vivo* a una determinada droga en ocasiones difiere sustancialmente de la respuesta histológica final. La demostración de respuesta terapéutica durante un tratamiento primario en pacientes con cáncer de mama localmente

avanzado puede impactar de forma significativa en la forma de integrar los tratamientos sistémicos disponibles con la terapia locorregional a realizar (cirugía conservadora versus mastectomía radical) e inclusive podría impactar en la decisión de cambiar la terapia primaria por otra (otros esquemas de quimioterapia, incorporar terapia contra dianas) o continuar tratamiento sistémico posterior a una maniobra terapéutica locorregional. Nuevamente la capacidad de definir los factores predictivos de respuesta a una terapia primaria estará muy relacionada con la capacidad de valorar lo más exacto posible la respuesta a una terapia primaria determinada.

Se ha mencionado anteriormente que la utilización de tratamiento sistémico previo a la maniobra locorregional tiene la ventaja de poder valorar *in vivo* la respuesta a dicho tratamiento. Esto ha de permitir estudiar los diferentes fármacos quimioterápicos disponibles en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en el contexto neoadyuvante y establecer mediante la determinación de la tasa de respuesta histológica completa obtenida, la potencial utilidad de cada uno de ellos. Las dos clases de fármacos quimioterápicos que han demostrado la mayor actividad para el tratamiento del cáncer de mama son las antraciclinas y los taxanos. La experiencia acumulada a lo largo de los últimos años también ha mostrado que las combinaciones de fármacos son más eficaces que los tratamientos en monoterapia, y probablemente los tratamientos secuenciales sean, sino superiores, por los menos igual de eficaces y mejor tolerados que los tratamientos concurrentes.^{134,135}

En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (estadios IIB a IIIC) no existen estudios aleatorizados que comparen la quimioterapia preoperatoria con la postoperatoria. Sin embargo dos grandes estudios han comparado la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con cáncer de mama operable.^{127,128} Dado que ambos estudios incluyeron pacientes con lesiones T3, es poco probable que los resultados de nuevos ensayos similares que se realicen en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado pudiesen ser diferentes.⁴⁰

En la última década también ha habido interés sobre la utilidad de la quimioterapia primaria en pacientes con enfermedad operable (T2-T3). Dicho interés por el tratamiento sistémico neoadyuvante o primario en enfermedad operable se refuerza a partir de estudios realizados por Fisher *et al.* en modelos animales.^{136,137} Estos autores demostraron que la resección del tumor primario resultaba en un incremento del índice proliferativo de las células tumorales residuales a lo largo del tiempo, así como en una elevación de los niveles plasmáticos de factores de crecimiento circulantes. La administración de quimioterapia previa a la resección tumoral en estos animales producía una mejoría del índice proliferativo a lo largo del tiempo, así como prevenía la elevación de los niveles plasmáticos de factores de crecimiento. En base a estos resultados se estableció como hipótesis que la administración de un tratamiento sistémico previo a la resección de un tumor maligno representaba una mejoría del pronóstico a largo plazo, al prevenir o retrasar las cinéticas de crecimiento de las posibles células tumorales residuales.

Estudios no aleatorizados y aleatorizados que valoran diferentes esquemas de quimioterapia primaria en el tratamiento del cáncer de mama han sido publicados. La mayoría de estos estudios están basados en esquemas de poliquimioterapia basados en antraciclinas. La quimioterapia de combinación produce respuesta tumoral en un 60% a 90% de los pacientes, y la respuesta tumoral es consistente tanto en la mama como en la axila. La respuesta clínica completa es entre el 10% al 20%, y la tasa de respuesta completa se puede incrementar al añadir taxanos al esquema de quimioterapia, en especial en esquemas secuenciales.^{117-119,120-125,138,139}

En nuestra serie, y comparada con algunos estudios publicados, el número de pacientes estudiados es muy representativo para ser la experiencia de un único centro. El M.D. Anderson Cancer Center y el Instituto del Cáncer de Milano son consideradas las instituciones que más experiencia han acumulado en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado,

y han publicado series con un número de pacientes que oscilan entre 100 y más de 300. En el presente estudio ciento diez pacientes afectados de cáncer de mama localmente avanzado fueron tratados en único centro con quimioterapia primaria. El 94% de los pacientes recibieron esquemas de quimioterapia secuencial con antraciclinas seguido de taxanos y el 6% restante esquemas concurrentes con antraciclinas y taxanos. Posteriormente al 96,4% de pacientes se les pudo realizar tratamiento locorregional con intención curativa, mediante cirugía (ya sea cirugía conservadora de mama con linfadenectomía axilar o mastectomía radical modificada) y radioterapia complementaria, así como terapia anti estrógeno para aquellos pacientes con tumor receptor de estrógeno positivo.

De Lena *et al.* publicaron en 1978 unos de los primeros reportes del uso de quimioterapia de inducción para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. Ciento once pacientes con tumores malignos de mama inoperables (T3-T4) fueron tratados con cuatro ciclos de quimioterapia de combinación con doxorubicina y vincristina. Los pacientes que presentaban respuesta clínica al tratamiento recibían posteriormente radioterapia a altas dosis como tratamiento locorregional. Aquellos que obtenían respuesta clínica completa posterior al tratamiento combinado, fueron aleatorizados a recibir seis ciclos más de quimioterapia versus observación. La tasa de respuestas objetivas a quimioterapia de inducción fue de 89% (15,5% de respuestas completas, 54,5% respuestas parciales y 19% de respuestas menores). Al finalizar la radioterapia 81% de 98 pacientes (82,7%) respondedores al régimen de quimioterapia fueron valorados como respuestas clínicas completas. La mediana de duración de la respuesta completa fue de 15 meses, con una mejoría estadísticamente significativa del intervalo libre de enfermedad en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia posterior a la radioterapia. La supervivencia global a tres años fue del 52,8%, siendo estos resultados superiores a los reportados previamente con radioterapia sola.¹⁴⁰ La tasa de respuesta objetiva clínica observada en nuestro estudio fue del 87,3%, con un 40% de respuestas clínicas completas y un 47,3% de respuestas parciales. Sabemos que desde la introducción de los taxanos en el tratamiento de la enfermedad metastásica, se iniciaron estudios en neoadyuvancia combinado antraciclinas y taxanos (la mayoría de forma concurrente), con tasas globales de respuestas entre el 80% al 95%,¹⁴¹ que se corresponde a la observada en el presente estudio. La tasa de respuesta clínica completa es más alta de lo reportada en series anteriores, y esto se debe a que en la mayoría de estos estudios no se habían incorporado los taxanos al tratamiento preoperatorio.^{118,120,121,142-145}

Sin embargo, a pesar de una alta tasa de respuesta clínica a la quimioterapia primaria basada en antraciclinas y taxanos, la tasa de respuesta histológica completa (en mama y axila) sigue siendo modesta. En nuestro estudio fue del 17,9% y en estudios aleatorizados que añaden taxanos a la terapia estándar con antraciclinas, la tasa de respuesta histológica completa se describe entre el 5% al 45%.^{140,146,147} Hay que tener en consideración que en algunos de estos estudios la mejor respuesta histológica reportada fue la obtenida sólo en la mama.¹⁴⁷ De todas formas, como ya se mencionó anteriormente, los pacientes que obtienen respuesta histológica completa presentaran la mayor probabilidad de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad a la quimioterapia primaria.^{121,128,148} De hecho en nuestra serie ningún paciente con respuesta histológica completa a la quimioterapia primaria había presentado el evento progresión de enfermedad, siendo la probabilidad de supervivencia global a los 5 años del 94,4% (un paciente fallecido por causa diferente al cáncer de mama).

Al finalizar el estudio en junio de 2012 la mediana de tiempo de seguimiento era de 107 meses (11-155 meses) y sólo se habían sucedido 26 fallecimientos y 33 pacientes habían presentado el evento progresión de enfermedad. Se reporta una supervivencia global a 3 años del 90,6%, y de 83,7% a los cinco años, no habiéndose alcanzado al finalizar el estudio la mediana de tiempo de supervivencia global. Igualmente la supervivencia libre de enfermedad observada a

los 3 años fue de 82,6%, y de 77,6% a los 5 años. Tampoco se había alcanzado al finalizar el estudio la mediana de tiempo libre de enfermedad. Estos resultados en supervivencia global son muy superiores a los reportados inicialmente por De Lena *et al*,¹⁴⁰ pero similares a los reportados en la última actualización publicada del estudio B-18 del NASBP,^{141,149} en el cual 742 pacientes fueron tratados con quimioterapia pre-operatoria con el esquema AC (doxorrubicina y ciclofosfamida) por 4 ciclos seguido de cirugía. En este estudio se observó una supervivencia global del 80% a los 5 años, del 72% a los 8 años y del 55% a los 16 años. La supervivencia libre de enfermedad fue del 67% a los 5 años, 58% a los 8 años y 42% a los 16 años, ligeramente inferior a la observada en nuestro estudio, y esto es probablemente debido al efecto de los taxanos, que no fueron utilizados en el estudio B-18. En el estudio B-27 del NASBP,¹⁵⁰ donde 783 pacientes fueron tratados con quimioterapia primaria con el esquema AC por 4 ciclos seguido de docetaxel por 4 ciclos con posterior cirugía, la tasa de supervivencia global a 5 años fue del 83%, idéntica a la observada en nuestro grupo de pacientes. Lo mismo sucede con la supervivencia libre de enfermedad, que fue del 71% a los 5 años y del 62% a los 8 años, muy similares a las reportadas en este estudio. Cabe destacar que ambos estudios del NSABP fueron en pacientes con cáncer de mama operable, que incluían un 13% de tumores T3 en el estudio B-18 y 28% de tumores T3 en el estudio B-27, mientras que en el presente estudio el 79% de los pacientes tenía tumores T3.

La capacidad para predecir el resultado de la quimioterapia primaria cambiará según la eficacia de los tratamientos utilizados y de las características clínico patológicas del tumor. En los pacientes inicialmente tratados sólo con terapias regionales (cirugía y/o radioterapia), los tumores de gran tamaño, la presencia de ganglios linfáticos axilares y supraclaviculares, el edema cutáneo, el cáncer de mama inflamatorio y la corta duración de los síntomas fueron predictivos de la disminución de la supervivencia libre de recaída y en general de la supervivencia global.⁹² En los últimos años otros estudios han evaluado la importancia pronóstica de diversos factores en términos de supervivencia libre de enfermedad y global. El estadio inicial TNM, el tamaño del tumor por exploración física, el estadio clínico ganglionar y el grado histológico han demostrado que se correlacionan con la supervivencia en los análisis univariados.^{118,120,151,152} En los análisis multivariados, el grado histológico o nuclear, los estadios ganglionares clínicos y quirúrgicos, el tamaño inicial del tumor y la respuesta a la quimioterapia de inducción fueron predictores significativos de la supervivencia libre de enfermedad,^{90,119,153} mientras que el tamaño del tumor, el estado ganglionar, el grado histológico y la respuesta a la quimioterapia de inducción se correlacionan sobre todo con la supervivencia global.^{90,119,151} De todos estos factores el predictor más importante de supervivencia es la respuesta histológica completa, definida como la ausencia total de cáncer invasivo residual en la pieza quirúrgica, incluyendo los ganglios linfáticos axilares.^{120,151} Como consecuencia de ello, la identificación precoz de características que puedan predecir la respuesta histológica completa puede permitir una mejor selección de los pacientes que se beneficiarán de esta línea de terapia y, más importante, puede reducir en el paciente la toxicidad de un tratamiento potencialmente ineficaz.

Varios estudios se han realizado con el objetivo de identificar los factores predictivos de respuesta histológica completa después de quimioterapia primaria. A pesar de la falta de un consenso global, la expresión de receptores hormonales, el grado histológico del tumor, el índice proliferativo de las células tumorales, y en los últimos años la sobreexpresión de HER-2/neu, son predictores de respuesta histológica completa a quimioterapia primaria.^{139,154-157} Los tumores pobremente diferenciados con una alta tasa de proliferación y sin expresión de receptores hormonales son más sensibles a la quimioterapia y se asocian con un mayor porcentaje de respuesta histológica completa. Por el contrario, los tumores bien diferenciados con una baja tasa de proliferación y con expresión de receptores hormonales tienen menos probabilidades

de lograr una respuesta histológica completa después de quimioterapia primaria. Los pacientes de nuestro estudio que obtuvieron respuesta histológica completa a quimioterapia primaria fueron en la gran mayoría pacientes con tumores de alto grado (100%), receptor de estrógeno negativo (78,9%), receptor de progesterona negativo (78,9%), HER-2/neu negativo (52,6%), y con expresión de Ki67 > 25% (63,1%). Al agruparlos según la expresión de RE, RP y HER-2/neu, se observó que el 47,4% de los pacientes que obtuvieron respuesta histológica completa tenía tumores triples negativos (RE-, RP- y HER-2/neu -), 26,3% tumores HER-2/neu positivos (RE-, RP- y HER-2/neu 3+), 15,8% tumores triple positivos (RE+, RP+ y HER-2/neu 3+) y sólo 5,3% tumores RH positivos (RE+, RP+ y HER-2/neu-), estando estos resultados ya publicados en la literatura.¹⁵⁶ El análisis univariante practicado para definir mejor el impacto de cada una de estas características biológicas sobre la respuesta histológica completa nos mostró que la ausencia de expresión del RE, del RP, los tumores triple negativos, la expresión de Ki67 > 25%, los posibles tumores Basal-*like*, y la respuesta completa en la RMN de mama al finalizar la quimioterapia, eran factores independientes predictores de respuesta histológica completa. El análisis multivariante, y con todas la limitaciones ya descritas por el número bajo de eventos, sólo demostró que de forma independiente los pacientes con tumor RE negativo y en respuesta completa en la RMN de mama al finalizar la quimioterapia, eran los que mayor probabilidad presentaban de obtener respuesta histológica completa. Cuando se analizó la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de cada factor estudiado, sólo observamos en el análisis univariado que la ausencia de afectación ganglionar axilar y la respuesta completa en la RMN de mama al completar el tratamiento primario, eran los únicos factores clínicos patológicos que de forma independiente se asociaban a la supervivencia libre de progresión y a la supervivencia global. En el análisis multivariante observamos que de forma independiente la expresión de p53 se asociaba a una peor supervivencia libre de progresión, mientras que la ausencia de afectación ganglionar axilar se asociaba a una mejor supervivencia libre de progresión. La afectación ganglionar en más de 4 y 10 ganglios linfáticos (pN2 y pN3) son los factores que se asociaron con una peor supervivencia global.

El valor pronóstico del afectación ganglionar axilar en cáncer de mama localmente avanzado después del tratamiento con quimioterapia primaria ha sido evaluado en varios estudios.^{154,158-160} El análisis multivariado para determinar el valor pronóstico de la afectación ganglionar axilar después de la quimioterapia de inducción ha mostrado que el número de ganglios afectados es el mejor predictor de recaída y muerte.¹⁶¹ El número de ganglios linfáticos con afectación metastásica después del tratamiento con quimioterapia primaria es un factor independiente que predice la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad. Kuerer HM *et al.*¹⁶¹ observaron una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los tres años del 78% para los pacientes con afectación ganglionar entre cero y tres ganglios linfáticos, y sólo del 45% para los pacientes con cuatro o más ganglios linfáticos afectados. En nuestro estudio, donde los pacientes fueron tratados con quimioterapia primaria basada en antraciclinas y taxanos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad para los pacientes sin afectación ganglionar (pN0) posterior a la quimioterapia primaria fue del 90% a los 3 años, que se mantuvo estable a los 5 años. En los pacientes con afectación metastásica entre uno y tres ganglios (pN1) la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 83% a los 3 años y del 80% a los 5 años. En pacientes con afectación ganglionar axilar en más de tres ganglios linfáticos y menos de diez ganglios linfáticos (pN2) la tasa de supervivencia libre de enfermedad a tres años fue del 75%, y a los cinco años disminuye al 63%. En los pacientes con más de diez ganglios linfáticos afectados (pN3) la tasa de supervivencia libre de enfermedad a tres años fue del 80%, que disminuye al 46% a los cinco años. En el análisis univariante practicado se demostró que la ausencia de enfermedad ganglionar posterior a quimioterapia primaria (pN0) o la afectación ganglionar en más de 10 ganglios axilares (pN3) se

correlacionan de forma significativa con una mejor o peor supervivencia libre de enfermedad; y en el análisis multivariado la obtención de respuesta ganglionar axilar completa se mostró como un factor predictivo de mejor supervivencia libre de enfermedad (OR 0,145).

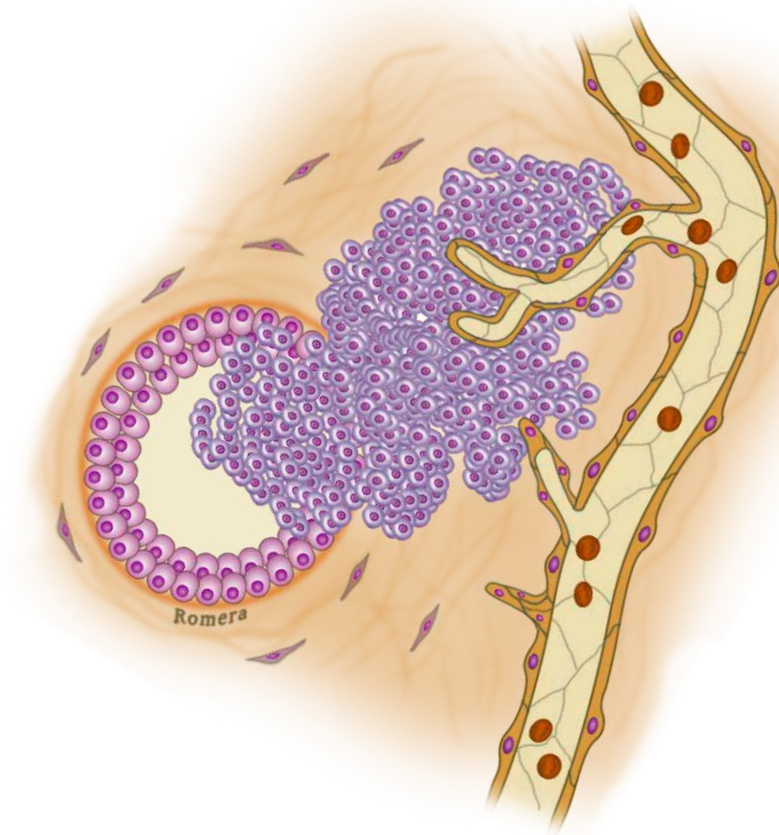
La supervivencia global también se correlaciona con la afectación ganglionar axilar. De hecho los diferentes subgrupos de afectación ganglionar axilar residual posterior a la quimioterapia primaria (pN0, pN1-3) presentan una distribución en términos de supervivencia global similar a los pacientes no tratados previamente con quimioterapia primaria.¹⁵⁹ Nosotros observamos en nuestro grupo de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, una supervivencia global a 3 años de 95,1% para los pacientes con respuesta ganglionar axilar completa (pN0) que disminuye al 92,5% a los 5 años. En los pacientes que no obtuvieron respuesta ganglionar axilar completa, la supervivencia global empeora a medida que aumenta el grado de afectación ganglionar axilar, siendo el grupo de peor pronóstico los pacientes con más de diez ganglios axilares afectos (supervivencia de 88,9% a los 3 años y del 55,6% a los 5 años).

El valor pronóstico de la respuesta completa en la RMN de mamas aún no ha sido completamente valorado. Estudios publicados recientemente han observado como los tumores con respuestas menores en la RMN de mama al finalizar la quimioterapia neoadyuvante condicionan una disminución del intervalo libre de progresión y de la supervivencia global.¹⁶² Igualmente tumores que por RMN de mama obtienen volúmenes inferiores a 41 cm³ al finalizar el tratamiento primario presentaron una supervivencia global de 73 ± 12 meses, mientras que el grupo con tamaño residual > 41 cm³ mostraron una supervivencia global de 51 ± 15 meses.¹⁶³ En nuestro estudio los pacientes con respuesta completa por RMN tenían una probabilidad de supervivencia global a los 5 años del 90%, y en pacientes con persistencia de enfermedad en la RMN de mamas, la probabilidad de supervivencia global a 5 años baja al 84,1%. A pesar de esta diferencia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los pacientes con respuesta completa en la RMN tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 89,1%, mientras que en pacientes con persistencia de enfermedad en la RMN de mamas, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años bajó al 70,7%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Con estos resultados podríamos establecer que la valoración de la respuesta a quimioterapia primaria utilizando la RMN de mamas, sería un factor clínico útil y con implicación pronóstica, en la valoración de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante. De hecho en el análisis multivariante se demuestra una tendencia a favor de mejor supervivencia libre de progresión de enfermedad para los pacientes con respuesta completa por RMN de mama.

Para finalizar, podemos establecer que los pacientes con tumor RE negativo, tumor triple negativo, alto grado histológico, alto índice proliferativo y la ausencia de enfermedad en la RMN de mama al finalizar la quimioterapia primaria basada en antraciclinas y taxanos, serían factores clínicos-patológicos que mejor pueden predecir la posibilidad de obtener respuesta histológica completa, y esto último se traduciría en una mayor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad. Otros factores descritos en estudios previos, como por ejemplo el estadio clínico del tumor en la presentación, la respuesta clínica a la quimioterapia de inducción, y el estado menopáusico, no fueron reproducidos en el presente estudio.

5

Conclusiones



Conclusiones

La quimioterapia primaria basada en esquemas secuenciales con antraciclinas y taxanos ofrece altas tasas de respuestas clínicas para pacientes con tumor localmente avanzado. La tasa de respuesta histológica completa observada fue cercana al 18% y muy similar a la reportada en otros estudios que utilizan antraciclinas y taxanos como tratamiento primario.

Los pacientes que obtienen respuesta histológica completa a la quimioterapia primaria tendrán una probabilidad de supervivencia a 5 años mayor del 90%. Por el contrario, la enfermedad residual ganglionar axilar (pN2 y pN3) predice una mayor probabilidad de recidiva de enfermedad y muerte.

Los factores clínico-patológicos que mejor se correlacionan con la posibilidad de obtener respuesta histológica completa son la negatividad del receptor de estrógeno y el alto grado histológico. La edad, el estado menopáusico, y la expresión de p53 no mostraron correlación con la posibilidad de obtener respuesta completa histológica. Los tumores HER-2/neu positivos presentan una mejor probabilidad de respuesta histológica completa, pero que no es comparable con la que se puede ofrecer desde la introducción del trastuzumab. Los pacientes con tumor lobulillar infiltrante o RE+ RP+ HER-2/neu negativo tienen una muy baja tasa de respuesta histológica completa, pero esto no significa que la quimioterapia primaria no aporte algún beneficio, dada el alto porcentaje de pacientes con estas características que no presentan progresión o muerte a más de cinco años desde el tratamiento.

En nuestro estudio la respuesta completa en la RMN de mama al finalizar la quimioterapia predice una alta posibilidad de obtener respuesta completa, y podría tener un impacto predictivo en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global. Estudios posteriores en series con mayor número de pacientes deberían realizarse en este sentido.

En definitiva, los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado han mejorado su pronóstico en comparación con series históricas, gracias al abordaje multidisciplinar que se lleva a cabo en las decisiones terapéuticas, lo que produce posibilidades de supervivencia sin enfermedad a los 5 años mayores del 70%.

Referencias bibliográficas

1. Sondik EJ. Breast cancer trends. Incidence, mortality and survival. *Cancer* 1994;74:995-99
2. Garfinkel L, Boring CC, Heath CW Jr. Changing trends: An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994;74:222-27
3. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Incidence and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996;275:913-18
4. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. The Annual Report to the Nation on the Status of Cancer (1973-1998), Featuring Cancers With Recent Increasing Trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-42
5. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30(3):338-48
6. Centro Nacional de Epidemiología. Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer: Mortalidad por Cáncer en España (2002).
7. Madigan M, Ziegler R, Benichou C, et al. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1681-5
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71
9. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-90
10. Ford D, Easton D, Bishop T, et al. Risk of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet* 1994;343:692-5
11. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457-62
12. Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, et al. Clinicopathological analysis of BRCA1 or BRCA2 associated hereditary breast carcinoma in Japanese woman. *Cancer* 1999;85:2200-5
13. Malkin D, Li F, Strong L, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and others neoplasms. *Science* 1990;250:1233-8
14. Brownstein M, Wolf M, Bikowski J. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 1978;41:2393-8
15. Hall N, Williams M, Murday V, et al. Muir-Torre syndrome: a variant of the cancer family syndrome. *J Med Genet* 1994;31:627-31

16. Swift M, Reitnauer P, Morrell D, et al. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987;316:1289-94
17. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86
18. MacMahon B, Cole P, Lin T. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970;43(2):209-21
19. Trichopoulos D, Hsieh C, MacMahon B. Age at first birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983;31(6):701-4
20. Newcomb P, Storer B, Longnecker M, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330(2):81-7
21. Prevention of cancer in the next millennium: report of the Chemoprevention Working Group of the American Association for Cancer Research. *Cancer Res* 1999;59(19):4743-58
22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,702 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59
23. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodrigues-Canteras R, et al. Menopausal hormone replacement and breast cancer: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27
25. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J Natl Cancer Inst* 1973;51:1479-83
26. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Dietary fat and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:22-8
27. Willett W, Stampfer M. Dietary fat intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1422-4
28. Ekblom A, Hsieh C, Lipworth L, et al. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:71-6
29. Michels K, Trichopoulos D, Robins J, et al. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996;348:1542-6
30. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278:1407-11
31. Hankinson S, Willett W, Manson JE, et al. Alcohol, height, and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1994;87:1297-302
32. Freudenheim J, Marshall J, Vena J, et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:340-8
33. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51
34. Skolnick M, Cannon-Albright L, Goldgar D, et al. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. *Science* 1990;250:1715-20
35. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res* 1994;138:209-23
36. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989;321:1285-9

37. Loomis DP, Savitz DA, Ananth CV. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:921-5
38. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, et al. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:648-52
39. Histological typing of breast tumours. In: *International Classification of Tumor*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981
40. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, and Osborne CK, Eds. *Diseases of the Breast 4th Edition*, 2010 Lippincott Williams & Wilkins
41. Contran RS, Kumar V, Robbins S, Eds. *Robbins: Patología Estructural y Funcional 4ª Edition*. 1990 Interamericana McGraw-Hill
42. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, et al. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg* 1998;186:416-22
43. Newstead GM, Baute PB, Toth HK. Invasive lobular and ductal carcinoma: mammographic findings and stage at diagnosis. *Radiology* 1992;184:623-7
44. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995;222:549-59
45. Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, et al. A comparison of the clinical metastatic patterns of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Br J Cancer* 1991;63:634-35
46. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996;77:113-20
47. Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G, et al. Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Int J Cancer* 2003;104:778-81
48. Li CI, Anderson BO, Porter P, et al. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer* 2000;88:2561-69
49. Domagala W, Wozniak L, Lasota J, et al. Vimentin is preferentially expressed in high-grade ductal and medullary, but not in lobular breast carcinomas. *Am J Pathol* 1990;137:1059-64
50. Lee AH, Dublin EA, Bobrow LG, et al. Invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast show distinct patterns of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis. *J Pathol* 1998;185:394-401
51. Lehr HA, Folpe A, Yazji H, et al. Cytokeratin 8 immunostaining pattern and E-cadherin expression distinguish lobular from ductal breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;114:190-96
52. Rosenthal SI, Depowski PL, Sheehan CE, et al. Comparison of HER-2/neu oncogene amplification detected by fluorescence in situ hybridization in lobular and ductal breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002;10:40-46
53. Rey MJ, Fernández PL, Jares P, et al. p21WAF1/Cip1 is associated with D1CCND1 expression and tubular differentiation but is independent of p53 overexpression in human breast carcinoma. *J Pathol* 1998;184:265-71
54. Buerger H, Simon R, Schafer KL, et al. Genetic relation of lobular carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ, and associated invasive carcinoma of the breast. *Mol Pathol* 2000;53:118-21
55. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl.1):S3-S8
56. Benz CC, Scott GK, Sarup JC, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat* 1992;24:85-95
57. Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, et al. Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of epidermal growth factor receptor. *Oncogene* 1992;7:1859-66
58. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82

59. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78
60. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002;20:3095-105
61. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11
62. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:539-48
63. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999;286:531-37
64. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-74
65. Sortiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-23
66. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 5th Edition. 1997 Lippincott Williams & Wilkins.
67. American Joint Committee on Cancer. *Manual de diagnóstico de extensión del cáncer*. 6ª Edición. Barcelona: Ediciones Mayo 2004;265-290
68. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78
69. American Society of Clinical Oncology. *Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 1998;16:793-95
70. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10
71. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, et al. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast cancer. *Cancer* 2000;88:804-13
72. Kline T, Joshi L, Neal H. Fine needle aspiration of the breast: diagnoses and pitfalls. A review of 3545 cases. *Cancer* 1979;44:1458-64
73. Hammond S, Keyhani-Rofagha S, O'Toole RV. Statistical analysis of fine needle aspiration of the breast: a review of 678 cases plus 4,265 cases from the literature. *Acta Cytol* 1987;31:276-80
74. Lamb J, Anderson T. Influence of cancer histology on the success of fine needle aspiration of the breast. *J Clin Pathol* 1989;42:773-5
75. Andreu FJ, Sáez A, Sentís M, Rey M, Fernández S, Dinarès C, Tortajada L, Ganau S, Palomar G. Breast core biopsy reporting categories--An internal validation in a series of 3054 consecutive lesions. *Breast* 2007;16(1):94-101 Feb;16(1):94-101. Epub 2006 Sep 18.
76. Andreu FJ, Sentís M, Castañer E, Gallardo X, Jurado I, Díaz-Ruiz MJ, Méndez I, Rey M, Florensa R. The impact of stereotactic large-core needle biopsy in the treatment of patients with nonpalpable breast lesions: a study of diagnostic accuracy in 510 consecutive cases. *Eur Radiol* 1998;8(8):1468-74
77. Parker S, Lovin J, Jobe W, et al. Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology* 1990;176:741-47
78. Venta LH. Image-guided biopsy of nonpalpable breast lesions. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Disease of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

79. Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: the past decade. *N Engl J Med* 1980;302:17-30;78-90
80. Effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1988;319:1681-92
81. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:71-85
82. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-67
83. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357-65
84. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003;8:521-30
85. Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *Oncologist* 1996;1:8-17
86. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. SEER Program Public Use Data Tapes 1973-1998, April 2001
87. Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Drew PJ. Current applications and future direction of MR mammography. *British Journal of Cancer* 2003;88:4-10
88. Esserman L, Hylton L, Yassa L, et al. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999;17:110-19
89. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-87
90. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, et al. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983;1:191-202
91. Stewart JF, King RJ, Winter PJ, et al. Oestrogen receptors, clinical features and prognosis in stage III breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18:1315-20
92. Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, et al. Locally advanced/inflammatory breast cancer treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome?. *Ann Oncol* 2003;14:406-13
93. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer: a review including the M.D. Anderson experience. In: Ragaz J, Ariel IM, eds. High-risk breast cancer. Berlin. Springer-Verlag, 1991:382-415
94. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast. II: Criteria of operability. *Ann Surg* 1943;118:859-70, 1032-51
95. Hortobagyi G, Singletary SE, Strom EA. Treatment of locally advanced breast cancer. In: Harris JA, ed. Diseases of the Breast, Second Edition. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000:645-60
96. Strom EA, McNeese MD, Fletcher GH, et al. Results of mastectomy and postoperative irradiation in the management of locoregionally advanced carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):319-23
97. Toonkel LM, Fix I, Jacobson LH, et al. Locally advanced breast carcinoma: results with combined regional therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(9):1583-7
98. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901-06
99. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53-59

100. Henderson JC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83
101. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13
102. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared con doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975
103. Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92
104. de Matteis A, Nuzzo F, D'Aiuto G, et al. Docetaxel plus epirubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: a single-center, phase II study. *Cancer* 2002;94:895-901
105. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53
106. Esserman L, Kaplan E, Partridge S, et al. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:549-59
107. Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, et al. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:1-9
108. Dao TH, Rahmouni A, Campana F, et al. Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;187:751-755
109. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989;171:95-103
110. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, et al. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology* 2003;228:63-69
111. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, et al. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1352-7
112. Fernández-Morales LA, Martin JC, Seguí MA, et al. Magnetic resonance imaging and scintimammography with 99m Tc-MIBI in predicting complete pathological response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004;88(1):S184
113. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Ann J Surg* 1998;176:502-09
114. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93-100
115. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathological primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-69
116. Abu-Farsakh H, Sneige N, Atkinson EN, et al. Pathologic predictors of tumor response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast carcinoma. *Breast J* 1995;1:96-101
117. Steams V, Singh B, Tsangaris T, et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:124-33

118. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987;47:3889-94
119. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1988;6:261-69
120. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62:2507-16
121. Jacquillat C, Baillet F, Weil M, et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). *Cancer* 1988;61:1977-82
122. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539-45
123. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:949-60
124. Schwartz GF, Birchansky CA, Komamicky LT, et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994;73:362-69
125. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994;5:591-95
126. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:547-52
127. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93
128. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-37
129. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320-27
130. Singletary SE, McNeese MD, Hortobágyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2849-52
131. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85
132. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36
133. Buzdar AU, Hunt K, Smith T, et al. Significantly higher pathological complete remission (pCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab (H), Paclitaxel (P), and anthracycline-containing chemotherapy (CT): initial results of a randomized trial in operable breast cancer (BC) with HER/2 positive disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstr 520).
134. Valero V, Esteva FJ, Sahin AA, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and doxorubicin surgery, adjuvant CMF, and radiotherapy +/- tamoxifen in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64(1):69(abst 253).
135. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathological complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel every-3-week. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5983-5992.

136. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, et al. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Research* 1989;49:1996-2001
137. Fisher B, Saffer E, Rudock C, et al. Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Research* 1989;49:2002-04
138. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, et al. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol* 2000;11:1057-59
139. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor-negative inflammatory breast cancer: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Clin Breast Cancer* 2004;4:415-19
140. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53-59
141. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, and Osborne CK, Eds. *Diseases of the Breast 4th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 2010;746-748.
142. Spanos WJ, Montague ED, Fletcher FH. Late complications of radiation only for advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1473-1476.
143. Rubens RD, Sexton S, Tong D, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1980;16:351-356.
144. DeLena M, Varini M, Zucali R, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer: results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981;4:229-236.
145. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51:763-768.
146. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-1466.
147. Evans T, Gould A, Foster E, et al. Phase III randomised trial of Adriamycin (A) and docetaxel (D) versus A and cyclophosphamide (C) as primary medical therapy in women with breast cancer: an ACCOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:35^a(abst 136).
148. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46:2578-2581.
149. Rastogi P, Anderson SJ, Bear H, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.
150. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027.
151. Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, et al. Multidisciplinary treatment approach to locally advanced non-inflammatory breast cancer using chemotherapy and radiotherapy with or without surgery. *Radiother Oncol* 1992;25:167-175.
152. Mauriac L, Durand M, Avril A, et al. Effects of preoperative chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operative tumors larger than 3 centimeters: results of a randomized trial in a single center. *Ann Oncol* 1991;2:347-354.
153. McReady DR, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989;124:21-25.
154. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990;66:119-129.

155. Kemeny F, Vadrot J, d'Hubert E, et al. Evaluation histologique e radioclinique de l'effet de la chimiotherapie premiere sur les cancers non inflammatoires du sein. *Cahiers Cancer* 1991;3:705-714.
156. Fernández-Morales LA, Segui MA, Andreu A, et al. Analysis of the pathologic response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer grouped according to estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status. *Clin Breast Cancer* 2007;7(7):559-564.
157. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2011;20:485-490.
158. Gardin G, Rosso R, Campora E et al. Locally advanced non-metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors in 125 patients homogeneously treated with a combined modality approach. *Eur J Cancer* 1995;31A: 1428-1433.
159. Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998;4:125-131.
160. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:502-509.
161. Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5(8):673-680.
162. Yi A, Cho N, Im SA et al. Survival Outcomes of Breast Cancer Patients Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Association with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging with Computer-aided Evaluation. *Radiology* 2013; 268(3):662-72.
163. Heldahl MG, Bathen TF, Rydland J et al. Prognostic value of pretreatment dynamic contrast-enhanced MR imaging in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: overall survival predicted from combined time course and volume analysis. *Acta Radiol* 2010; 51(6):604-12.

Anexo

“Analysis of the Pathologic Response to Primary Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Grouped According to Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Status”

Luis A. Fernández-Morales, Miquel A. Seguí, Xavier Andreu,
Elsa Dalmau, Amparo Sáez, Carles Pericay, Cristina Santos,
Jesús Montesinos, Enrique Gallardo, Angels Arcusa, Eugeni Saigí

Clinical Breast Cancer, Vol. 7, No. 7, 559-564, 2007

Analysis of the Pathologic Response to Primary Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Grouped According to Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Status

Luis A. Fernández-Morales,¹ Miquel A. Seguí,¹ Xavier Andreu,²
Elsa Dalmau,¹ Amparo Sáez,² Carles Pericay,¹ Cristina Santos,¹
Jesús Montesinos,¹ Enrique Gallardo,¹ Angels Arcusa,³ Eugeni Saigí¹

Abstract

Purpose: In clinical practice, it is possible to classify breast tumors according to estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and HER2 overexpression: ER negative, PgR negative, and HER2 overexpressing; ER negative, PgR negative, and HER2 negative; ER positive, PgR positive, and HER2 negative; ER positive, PgR positive, and HER2 overexpressing; and the less frequent remaining 4 combinations. The aim of this study was to determine the percentage of pathologic complete response (pCR) in patients with locally advanced breast cancer (LABC) treated with neoadjuvant or primary chemotherapy with anthracyclines and taxanes grouped according to ER, PgR, and HER2 status. **Patients and Methods:** Patients with LABC treated with primary chemotherapy including anthracyclines and taxanes were grouped according to ER, PgR, and HER2 status; pCR rates were analyzed using the χ^2 test; and correlations with a *P* value of ≤ 0.05 were considered statistically significant. **Results:** A total of 103 patients were treated. Only 100 patients were included for the analysis of pCR. Eighteen patients exhibited pCR. The pCR rate for each subgroup was as follows: 39.1% (9 of 23) had ER-negative, PgR-negative, and HER2-negative disease (*P* < 0.01); 35.7% (5 of 14) had ER-negative, PgR-negative, and HER2-overexpressing disease; 33.3% (3 of 9) had ER-positive, PgR-positive, and HER2-overexpressing disease; and 2.8% (1 of 36) had ER-positive, PgR-positive, and HER2-negative disease (*P* < 0.01). **Conclusion:** In patients with LABC, grouping breast tumors according to ER, PgR, and HER2 status can help predict pCR to primary chemotherapy.

Clinical Breast Cancer, Vol. 7, No. 7, 559-564, 2007

Key words: Anthracyclines, Basal-like subgroups, Hormone receptor, Taxanes, Trastuzumab

Introduction

Locally advanced breast cancer (LABC) includes large primary tumors (> 5 cm), tumors of any size associated with

skin or chest wall involvement, tumors with fixed or matted axillary lymph nodes, and those with involvement of the ipsilateral subclavicular and supraclavicular lymph nodes. Thus, all stage III disease is considered locally advanced, as is a subset of stage IIB disease (T3 N0).¹ Operationally, even moderately sized tumors (3-5 cm) located in a small breast behave like LABC and are best treated with similar combined-modality approaches.^{2,3}

Neoadjuvant chemotherapy or primary chemotherapy has an established role in the multimodality treatment of LABC, and its use is increasing in earlier stages of disease.^{4,5} The response to primary chemotherapy, especially the achievement of pathologic complete response (CR; pCR), is a predictor of outcome.

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital de Sabadell

²Servicio de Anatomía Patológica, UDIAT-Centre Diagnòstic, Institut Universitari Parc Taulí - UAB, Sabadell, Barcelona, Spain

³Servicio de Oncología Médica, Hospital de Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, Spain

Submitted: Nov 30, 2006; Revised: Feb 8, 2007; Accepted: Mar 7, 2007

Address for correspondence: Luis A. Fernández-Morales, MD, Servicio de Oncología Médica, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí-UAB Parc Taulí S/N. 08208, Sabadell, Barcelona, Spain
Fax: 34-9371-60646; e-mail: lfernandez@cspt.es

Electronic forwarding or copying is a violation of US and International Copyright Laws.

Authorization to photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by CIG Media Group, LP, ISSN #1526-8209, provided the appropriate fee is paid directly to Copyright Clearance Center, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA 978-750-8400.

pCR to Primary Chemotherapy in Patients with LABC

Patients who had a pCR in the breast and axillary lymph nodes had significantly improved overall and disease-free survival compared with patients who did not exhibit pCR.⁶

The identification of tumor parameters that accurately predict response to treatment might allow a better selection of patients who will benefit from this therapy. Several studies have been conducted with the aim of identifying predictive factors of pCR after primary chemotherapy. The predictive value of hormone receptor (HR) status, tumor grade, and tumor cell proliferation index has been established. High-grade tumors and those with a negative HR status are more chemotherapy sensitive and are associated with a higher percentage of pCR.^{7,8}

Histologically, similar tumors might have different prognoses and might respond to therapy differently. Hormone receptors, *HER2/neu*, and increasingly, genomic profiles distinguish ≥ 4 major classes of breast cancer: *HER2*-overexpressing tumors, luminal, basal-like, and normal-like subgroups.⁹ The basal-like (mostly estrogen receptor [ER] negative, *HER2/neu* negative) and *HER2*-overexpressing (mostly *HER2* amplified and ER negative) subgroups had the shortest relapse-free and overall survival, whereas the luminal-type (ER-positive) tumors had a more favorable clinical outcome.^{9,10} Although breast cancer subtypes were originally identified by gene expression analysis using DNA microarrays, large-scale subtyping using gene expression profiling from formalin-fixed, paraffin-embedded samples is rarely available in routine clinical practice. For this reason immunohistochemical (IHC) profiles were developed by performing microarray analysis and IHC for ER, *HER2*, *HER1*, and cytokeratin 5/6 on a single series of breast cancer.¹¹

In clinical practice it is possible to classify breast tumors according to ER, progesterone receptor (PgR), and *HER2/neu* status: ER negative, PgR negative, and *HER2* overexpressing; ER negative, PgR negative, and *HER2* negative; ER positive, PgR positive, and *HER2* negative; ER positive, PgR positive, and *HER2* overexpressing; and less frequently, the remaining combinations. We attempted to determine the pCR of primary chemotherapy treatment based on anthracycline and taxane combinations in patients with LABC grouped according to ER, PgR, and *HER2/neu* status.

Patients and Methods

Patient Selection

We included patients with LABC treated with primary chemotherapy based on anthracyclines and taxane combinations. The institutional review board of Sabadell Hospital approved the retrospective review of the medical records for this analysis; 103 patients were identified. Patient characteristics, including clinical stage (American Joint Committee on Cancer staging system¹), menopausal status, histologic type, ER and PgR status, histologic grade, *HER2/neu* status, type of chemotherapy, and pathologic response in breast and axilla, were recorded. Patients not assessable for response in breast and axilla were excluded, leaving 100 patients with LABC treated with primary chemotherapy between 1998 and 2005.

Pathologic Samples

Breast cancer diagnosis was made by core needle biopsy or skin punch biopsy. The histologic type of all tumors was defined according to the World Health Organization classification system.¹² Immunohistochemical analysis to determine ER and PgR status was performed using standard procedures on 4- μ m sections of paraffin-embedded tissues stained with the following monoclonal antibodies: 1D5 (Dako®) for ER and 1A6 (Dako®) for PgR. Nuclear staining $\geq 10\%$ was considered a positive result.

HER2/neu status was evaluated by IHC and by chromogenic in situ hybridization (CISH™ detection kit with SPOT-Light *HER2* probe, Zymed®) in breast cancer tissue obtained before initiation of primary chemotherapy. *HER2/neu*-overexpressing tumors were defined as 3+ receptor overexpression on IHC staining and/or gene amplification found on CISH™.

Treatment

All the patients were treated with anthracycline/taxane-based chemotherapy. Forty-seven patients (45.6%) received 4 cycles of epirubicin 90 mg/m² intravenously (I.V.) and cyclophosphamide 600 mg/m² on day 1, every 3 weeks (EC), followed by 2 cycles of 6 weekly administrations of docetaxel 35 mg/m² I.V. every 8 weeks. Twenty-seven patients (26.2%) received 4 cycles of the EC regimen followed by 6-8 weekly administrations of docetaxel 35 mg/m², and 20 patients (19.4%) received 4 cycles of EC followed by 4 cycles of docetaxel 100 mg/m² on day 1, every 3 weeks. Three patients (2.9%) received 4 cycles of EC followed by 4 cycles of paclitaxel 175 mg/m² on day 1, every 3 weeks. Another 3 patients (2.9%) received 3 cycles of the FEC regimen (5-fluorouracil 600 mg/m² I.V. on day 1, epirubicin 75 mg/m² I.V. on day 1, and cyclophosphamide 600 mg/m² I.V. on day 1, every 3 weeks), followed by 3 cycles of epirubicin 75 mg/m² I.V. on day 1 plus paclitaxel 175 mg/m² I.V. on day 1, every 3 weeks. Finally, 3 patients (2.9%) were treated with 4 cycles of EC, followed by 4 cycles of docetaxel 100 mg/m² I.V. plus weekly trastuzumab 2 mg/kg I.V. over 30 minutes (loading dose, 4 mg/kg I.V. on day 1 of the first treatment day of docetaxel, administered over 90 minutes).

Assessment of Response

Pathologic CR was defined using the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center classification, which considers pCR as a complete disappearance of invasive carcinoma in breast and axillary lymph nodes. Residual ductal carcinoma in situ was included in the pCR.⁶

Statistical Analysis

Patient characteristics were tabulated by pCR group and by ER, PgR, and *HER2/neu* (*HER2*) group. To determine associations between pCR and ER, PgR, and *HER2* group, the χ^2 and Fisher exact tests (when expected cell counts were < 5) were used to compare each group with the others. A *P* value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Table 1 Patient Characteristics	
Characteristic	Number (%)
Number of Patients	103 (100)
Median Age, Years (Range)	51 (28-79)
Menopausal Status	
Premenopausal	53 (51.5)
Postmenopausal	50 (48.5)
Clinical Stage	
IIA	3 (2.9)
IIB	9 (8.7)
IIIA	41 (39.8)
IIIB	43 (41.7)
IIIC	7 (6.8)
Histologic Type	
Invasive ductal carcinoma	72 (69.9)
Invasive lobular carcinoma	18 (17.5)
Carcinoma NOS	12 (11.7)
Invasive mucinous	1 (0.9)
Tumor Grade	
1	4 (3.9)
2	14 (13.6)
3	45 (43.7)
Unknown	40 (38.8)
ER	
Positive	60 (58.3)
Negative	43 (41.7)
PgR	
Positive	49 (47.6)
Negative	54 (52.4)
HER2/neu Status	
Overexpressing	29 (28.2)
Negative	74 (71.8)
ER, PgR, and HER2 Status	
ER+/PgR+/HER2-	36 (35)
ER+/PgR+/HER2 overexpressing	9 (8.7)
ER-/PgR-/HER2-	24 (23.3)
ER-/PgR-/HER2 overexpressing	15 (14.6)
ER+/PgR-/HER2-	12 (11.7)
ER+/PgR-/HER2 overexpressing	3 (2.9)
ER-/PgR+/HER2-	2 (1.9)
ER-/PgR+/HER2 overexpressing	2 (1.9)

Abbreviation: NOS = not otherwise specified

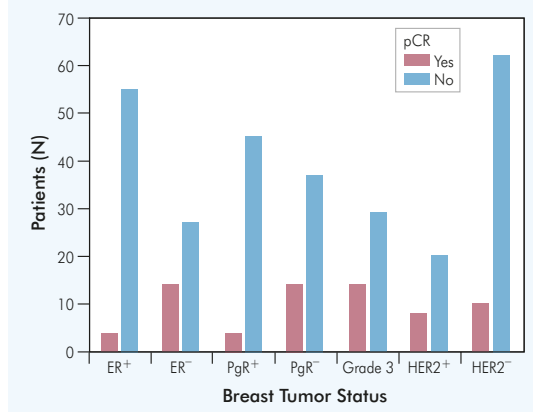
Results

A total of 103 patients with LABC were treated with primary chemotherapy between 1998 and 2005. Table 1 presents the demographics and tumor characteristics for the 103 patients who were included in this study. One hundred

Table 2 Pathologic Complete Response to Primary Chemotherapy According to ER, PgR, and HER2/neu Status, N = 100			
Characteristic	pCR		P Value
	Yes	No	
Number of Patients	18	82	
ER (%)			< 0.01
Positive	4 (6.8)	55 (93.2)	
Negative	14 (34.1)	27 (65.9)	
PgR (%)			< 0.05
Positive	4 (8.2)	45 (91.8)	
Negative	14 (27.5)	37 (72.5)	
HER2/neu Status (%)			0.086
Overexpressing	8 (28.6)	20 (71.4)	
Negative	10 (13.9)	62 (86.1)	
ER, PgR, and HER2 Status (%)			
ER+/PgR+/HER2-			< 0.01
Yes	1 (2.8)	35 (97.2)	
No	17 (26.6)	47 (73.4)	
ER+/PgR+/HER2 overexpressing			0.19
Yes	3 (33.3)	6 (66.7)	
No	15 (16.5)	76 (83.5)	
ER-/PgR-/HER2-			< 0.01
Yes	9 (39.1)	14 (60.9)	
No	9 (11.7)	68 (88.3)	
ER-/PgR-/HER2 overexpressing			0.08
Yes	5 (35.7)	9 (64.3)	
No	13 (15.1)	73 (84.9)	
ER+/PgR-/HER2-			-
Yes	0	11 (100)	
No	18 (20.2)	71 (79.8)	
ER+/PgR-/HER2 overexpressing			-
Yes	0	3 (100)	
No	18 (18.6)	79 (81.4)	
ER-/PgR+/HER2-			-
Yes	0	2 (100)	
No	18 (18)	80 (81.6)	
ER-/PgR+/HER2 overexpressing			-
Yes	0	2 (100)	
No	18 (18)	80 (81.6)	

percent of patients received anthracycline/taxane-based chemotherapy. Two patients refused surgery, and 1 patient presented colonic perforation because of acute diverticulitis a few days before breast surgery. Therefore, pathologic response to primary chemotherapy could only be assessed in 100 patients. Ninety-one patients (88.3%) had stage III disease. Sixty-two percent of patients had HR-positive tumors (ER and/or PgR positive), and 28.2% had HER2/neu-overex-

pCR to Primary Chemotherapy in Patients with LABC

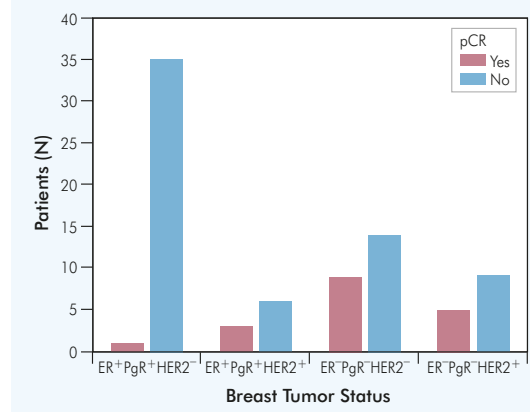
Figure 1 Pathologic Complete Response to Primary Chemotherapy According to ER, PgR, Tumor Grade, and HER2 Status

pressing tumors. When grouped according to ER, PgR, and HER2 status, 35% of patients presented with ER-positive, PgR-positive, and HER2-negative tumors; 23.3% with ER-negative, PgR-negative, and HER2-negative tumors; 14.6% with ER-negative, PgR-negative, and HER2-overexpressing tumors; 11.7% with ER-positive, PgR-negative, and HER2-negative tumors; 8.7% with ER-positive, PgR-positive, and HER2-overexpressing tumors; and the remaining 6.7% with other ER, PgR, and HER2 combinations.

Eighteen of 100 patients exhibited pCR. Table 2 shows the pCR rate of patients treated with primary chemotherapy grouped by ER, PgR, and HER2/*neu* status, and ER, PgR, and HER2 status grouped. Figure 1 shows the pCR rate according to ER, PgR, histologic grade, and HER2 status, and Figure 2 shows the pCR rate using the classification that we proposed.

In patients with ER-positive tumors, only 4 patients (6.8%) had a pCR, whereas 14 patients (34.1%) with ER-negative tumors had a pCR ($P < 0.01$). Four patients (8.2%) with PgR-positive tumors had a pCR to primary chemotherapy, and 14 patients (27.5%) with PgR-negative tumors had a pCR ($P < 0.05$). All the patients with pCR had invasive ductal carcinoma. Fourteen of the 18 patients who had pCR had grade 3 tumors. The histologic grades for the other 4 patients who had pCR were unknown at the initial biopsy. Statistical analysis was not done because none of grade 1/2 tumors had a pCR. A nonsignificant trend was observed in the pCR rate according to HER2/*neu* status. Eight patients (28.6%) with HER2/*neu*-overexpressing tumors had a pCR, and 10 patients (13.9%) with HER2/*neu*-negative tumors had a pCR ($P = 0.086$).

When we grouped the pCR according to ER, PgR, and HER2 status, of the 18 patients with pCR, 9 (50%) had ER-negative, PgR-negative, and HER2-negative tumors; 5 patients (27.8%) had ER-negative, PgR-negative, and HER2-overexpressing tumors; 3 patients (16.7%) had ER-positive, PgR-positive, and HER2-overexpressing tumors; and 1 patient (5.6%) had an ER-positive, PgR-positive, and HER2-negative tumor. The

Figure 2 Pathologic Complete Response to Primary Chemotherapy According to ER, PgR, and HER2 Status Grouped

pCR rate was only 2.8% (1 of 36 patients) for the ER-positive, PgR-positive, and HER2-negative group, with a P value of 0.002 using the Fisher exact test. In the ER-negative, PgR-negative, and HER2-negative group, the pCR rate was 39.1% (9 of 23 patients), with a P value of 0.003 using the χ^2 test. In the group of ER-positive, PgR-positive, and HER2-overexpressing tumors, the pCR rate was 33.3% (3 of 9 patients), with a P value of 0.19 (Fisher's exact test), although 1 patient with pCR was treated with anthracycline-based chemotherapy followed by a taxane/trastuzumab combination. The pCR rate for the ER-negative, PgR-negative, and HER2-overexpressing group was 35.7% (5 of 14), with a P value of 0.08 (χ^2 test). In this group, 2 patients with pCR were treated with an anthracycline/taxane/trastuzumab combination. In the remaining groups (ER positive, PgR negative, and HER2 negative; ER positive, PgR negative, and HER2 overexpressing; ER negative, PgR positive, and HER2 negative; and ER negative, PgR positive, and HER2 overexpressing), no patients exhibited a pCR, and because of the small numbers of patients in each group, statistical analysis was not performed.

Discussion

Primary or neoadjuvant chemotherapy is considered the standard treatment for patients with LABC. It can reduce tumor size or local extension of disease, thus allowing radical surgery of the primary tumor. Primary chemotherapy also allows assessment of primary tumor response to a specific treatment schedule or sequence.

The prognostic factors for LABC are similar to the prognostic factors for earlier stage breast cancer, with lymph node status and tumor size having the strongest effects on survival.¹³ Nevertheless, tumor size and lymph node status often change as a result of primary chemotherapy treatment; consequently, some data suggest that the prognosis of patients with LABC depends on the initial extension of the disease and the response obtained with primary treatment.^{14,15}

Other biologic factors such as histologic grade, Ki-67, p53, and HER2/*neu* can be related to the probability of pCR to primary chemotherapy, although the results obtained from different series are contradictory.¹⁶⁻¹⁹

Few studies on LABC using primary chemotherapy have assessed pCR rate according to HR expression (estrogen and progesterone) and HER2/*neu* overexpression. Guarneri et al conducted a subgroup analysis of the pCR rate, dividing the patients treated with primary chemotherapy according to expression of HRs and HER2/*neu*, defining HR-positive tumors as those with ER and/or PgR positivity.¹⁷ In our study, 81.6% of patients (84 of 103) were distributed into 4 large subgroups, whose order of frequency corresponded to patients with ER-positive, PgR-positive, and HER2/*neu*-negative tumors (35%); patients with ER-negative, PgR-negative, and HER2/*neu*-negative tumors (23.3%); patients with ER-negative, PgR-negative, and HER2/*neu*-overexpressing tumors (14.6%); and patients with ER-positive, PgR-positive, and HER2/*neu*-overexpressing tumors (8.7%). In the other combinations, the most frequent subgroup corresponded to patients with ER-positive, PgR-negative, and HER2/*neu*-negative tumors (11.7%), and the remaining patients presented less frequent combinations (Table 1). In their study, Guarneri et al included a series of 1731 patients who were treated with primary chemotherapy. It was observed that the distribution of tumor frequency that could be grouped according to HR expression and HER2/*neu* status was 53.5% (733 of 1371) for patients with HR-positive and HER2/*neu*-negative tumors, 23.1% (317 of 1371) for patients with HR-negative and HER2/*neu*-negative tumors, 13.3% (183 of 1371) for patients with HR-positive and HER2/*neu*-overexpressing tumors, and 10.1% (138 of 1371) for patients with HR-negative and HER2/*neu*-overexpressing tumors.²⁰ Our series shows comparable results when we consider the fact that our subgroups of patients is classified according to ER and PgR status grouped.

It has been demonstrated that breast cancer is a heterogeneous disease, and different subtypes have been described. Subtypes of breast tumors were identified through analysis of genetic expression using DNA microarray techniques.^{9,18,19} The following 3 subtypes were initially described: luminal (ER positive and HER2/*neu* negative), HER2-overexpressing subtype, and basal-like subtype (ER negative, HER2 negative, cytokeratin 5/6 positive, and/or HER1 overexpressing). This definition was recently updated by Carey et al, who include the PgR, which is another widely used breast tumor marker, in the definition of luminal subtype, because PgR is an ER-regulated gene expressed in most ER-positive tumors and is associated with response to hormonal therapy. HER2/*neu*-overexpressing tumors were recategorized into 2 groups based on ER status, because HER2/*neu*-overexpressing/ER-negative tumors cluster separately from HER2/*neu*-overexpressing/ER-positive tumors in hierarchic clustering analyses. Thus, the new definition is the following: basal-like subtype (ER negative, PgR negative, HER2 negative, cytokeratin 5/6 positive, and/or HER1 overexpressing), HER2-

overexpressing/HR-negative subtype (HER2 overexpressing, ER negative, and PgR negative), luminal A subtype (ER positive and/or PgR positive, HER2 negative), and luminal B subtype (ER positive and/or PgR positive, HER2 overexpressing). This definition for luminal B does not identify all luminal B tumors, because only 30%-50% are HER2/*neu* overexpressing. The other luminal B tumors in this system would be classified with luminal A tumors. Tumors that are immunohistochemically negative for the 5 markers are considered not classifiable.¹¹ In their interesting epidemiologic study, Carey et al describe the prevalence of breast cancer subtypes among the residents of an area in North Carolina using the previously mentioned definition and observed that 51.4% (255 of 496) corresponded to luminal A tumors, 20.2% (100 of 496) to basal-like tumors, 15.5% to luminal B tumors, 6.7% (33 of 496) to HER2-overexpressing/ER-negative tumors, and the remaining 6.3% of tumors were not classifiable. Although the series are not comparable, again the frequencies observed in this last study are very similar to those obtained in our group of patients.

The pCR rate observed in our study was 18%. Pathologic CR in different studies and with different regimens of chemotherapy varies from 6% to approximately 30%.^{16,20,21} In accordance with other studies, our subgroup of patients with ER-negative tumors had a pCR rate superior to patients with ER-positive tumors ($P < 0.01$). Also, patients with PgR-negative tumors show a pCR rate superior to patients with PgR-positive tumors ($P < 0.05$).⁷ In our series, HER2/*neu*-overexpressing tumors presented a pCR rate superior to the group of patients with HER2/*neu*-negative tumors (28.6% vs. 13.9%), with a difference almost reaching statistical significance ($P = 0.086$). This is probably because of the fact that 3 of the 8 patients with HER2/*neu*-overexpressing tumors who obtained CR were treated with schedules of chemotherapy that included trastuzumab. In their study, Buzdar et al show a statistically significant difference in pCR between patients who received primary chemotherapy associated with trastuzumab and those who were treated with chemotherapy alone.²²

When grouping tumors according to HR and HER2/*neu* status, we can observe different pCR rates, the highest in patients with HR- and HER2/*neu*-negative tumors and the lowest in patients with HR-positive and HER2/*neu*-negative tumors, with statistically significant differences in each subgroup (Table 2 and Figure 2). Guarneri et al, who grouped patients according to HR and HER2/*neu* status, demonstrated a pCR rate of 15.3% for patients with HR-positive/HER2-overexpressing tumors ($n = 183$); 6% for patients with HR-positive/HER2/*neu*-negative tumors ($n = 733$); 29% for patients with HR-negative/HER2/*neu*-overexpressing tumors ($n = 138$); and 22.4% for patients with HR-negative/HER2/*neu*-negative tumors ($n = 317$); these differences are statistically significant ($P < 0.0001$).¹⁷ As in our series, they observe a low pCR rate in patients with HR-positive and HER2/*neu*-negative tumors but with a lower pCR rate for HR-negative and HER2/*neu*-negative tumors. This difference

pCR to Primary Chemotherapy in Patients with LABC

might be explained by the fact that, in this study, only 66% of the patients treated with primary chemotherapy received a taxane in addition to the basic anthracycline-based regimen. Previous studies have demonstrated that the addition of taxanes to an anthracycline-based regimen increases pCR rate, especially in patients with HR-negative tumors.^{21,23}

The impact of molecular biology advances has not yet been fully defined for the treatment of LABC. We know that not all subgroups of patients with breast cancer will equally benefit from the systematic treatment available before locoregional treatment, but pCR rate remains the most important prognostic factor regarding disease-free survival and overall survival. It is, therefore, capital to recognize the differences between different tumors of the same disease (breast cancer) in order to define new therapeutic strategies that, in the case of LABC, permit improvement in pCR in all subgroups.

Conclusion

In patients with LABC, grouping breast tumors according to ER, PgR, and HER2/*neu* status can help predict pCR to primary chemotherapy. Estrogen receptor-negative, PgR-negative, and HER2-negative tumors (probably basal-like tumors) are more sensitive to anthracyclines and taxane-based chemotherapy than ER-positive, PgR-positive, and HER2-negative tumors. In clinical practice, it is probably easier to divide breast cancer tumors according to ER, PgR, and HER2/*neu* status groups until distinct predictive signatures can be developed for the different molecular subtypes of breast cancer.

References

- Anonymous. Part VII. Breast. In: Green FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002:225-281.
- Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003; 8:521-530.
- Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JA, eds. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Williams and Wilkins; 2004:951-969.
- Hortobagyi G, Singletary SE, Strom EA. Treatment of locally advanced breast cancer. In: Harris JA, ed. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams and Wilkins; 2000:645-660.
- Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15:2483-2493.
- Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathological tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460-469.
- Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6622-6628.
- Faneye IF, Schrama JG, Peterse JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003; 88:406-412.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-752.
- Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1652-1654.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer study. *JAMA* 2006; 295:2492-2502.
- The World Health Organization. The World Health Organization histological typing of breast tumors-second edition. *Am J Clin Pathol* 1982; 78:806-816.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187.
- Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 2003; 98:1150-1160.
- Buchholz TA, Katz A, Strom EA, et al. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrences after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:880-888.
- Stewart JF, King RJ, Winter PJ, et al. Oestrogen receptors, clinical features and prognosis in stage III breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18:1315-1320.
- Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and others factors. *J Clin Oncol* 2006; 24:1037-1043.
- Sørli T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8418-8423.
- Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:10393-10398.
- Penault-Llorca F, Sastre X, Fiche M, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy (CT): final results of a prospective randomized trial of 4AT vs 4AC as induction therapy in patients with operable breast cancer using Sataloff classification. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:67 (Abstract #248).
- Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-1466.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1-10.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174.

Sobre el autor

Luis Fernández-Morales es especialista en Oncología Médica. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Central de Venezuela, donde también obtuvo el título de especialista en Medicina Interna. Realizó la residencia de Oncología Médica en el Parc Taulí Sabadell Hospital Universitario.

Actualmente ejerce como especialista senior en oncología médica en el Parc Taulí Sabadell Hospital Universitari y en el Consorci Sanitari de Terrassa, y es especialista colaborador en la Clínica Sagrada Família de Barcelona.

