



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Factores predictivos de respuesta patológica completa a tratamiento
sistémico neoadyuvante en pacientes con cáncer invasor de mama
Luminal B.

D.^ª Marta Sánchez Pérez

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Factores predictivos de respuesta patológica completa a tratamiento sistémico neoadyuvante en pacientes con cáncer invasor de mama Luminal B.

Autor: D. ^a Marta Sánchez Pérez

Director/es: José Luis Alonso Romero y Antonio Piñero Madrona



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Marta Sánchez Pérez

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Factores predictivos de respuesta patológica completa a tratamiento sistémico neoadyuvante en pacientes con cáncer invasor de mama Luminal B.

y dirigida por,

D./Dña. José Luis Alonso Romero

D./Dña. Antonio Piñero Madrona

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 12 de Murcia de 2024

Firmado por SANCHEZ PEREZ MARTA -
***0029** el día 04/09/2024 con un
certificado emitido por AC FNMT
Usuarios

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

A mi hermana, tu sonrisa es mi luz.

AGRADECIMIENTOS

Todo proyecto se inicia con ilusión, ambición y a la misma vez miedo. Ilusión por alcanzar nuevas metas. Ambición por aprender, conseguir nuevos objetivos y desafíos. Miedo al fracaso y a la derrota. Estas tres palabras en armonía son el coctel perfecto para emprender el camino de realización de la tesis, sin embargo, durante el mismo, en muchos momentos el miedo se adueña de él, junto al cansancio y en ocasiones desesperación. Es por eso, que me gustaría agradecer a todas esas personas que han hecho posible este sueño y que caminaron junto a mí en todo momento.

A mis tutores el Dr. José Luis Alonso Romero y el Dr. Antonio Piñero Madrona gracias por la oportunidad que me habéis brindado y la confianza depositada en mí. Por vuestro conocimiento, dedicación, paciencia y palabras de aliento. Por acompañarme durante este arduo proceso y transmitirme tanto.

Al equipo de oncología radioterápica al completo y en especial a aquellas personas que con simples gestos hacen mi día a día más fácil.

Al Dr. Cárdenas, por acogernos desde que llegamos y formarnos humana y profesionalmente. Gracias por tu paciencia, dedicación y por poder contar contigo siempre.

Al Dr. López, por la gran admiración que siento hacia él como médico y como persona.

Dra. de la Fuente y Dr. Encarnación, sois más que compañeros, por la ayuda, cariño y apoyo que me brindáis día a día. Sois de esas personas imprescindibles en mi vida. Al Dr. Padilla y la Dra. Manso juntos formamos un buen equipo mañanero.

A mi compi de batallas, dramas y aventuras, mi Martis solo tú lo entiendes todo.

A mi familia, mi bien máspreciado, su apoyo incondicional hace posible que todo suceda. A mi padre, te fuiste muy pronto, pero me acompañas en cada paso que doy, en cada derrota y éxito, gracias por todo lo que me dejaste y lo que me sigues aportando día a día. A mi hermana, mi pequeña, mi luz, mi cómplice, por hacerme sentir única y cautivarme con tu sonrisa. Nos han quedado muchos abrazos de esos que dejan sin aliento pendientes. A mi hermano, por ser más que un hermano, por cuidarme siempre y ser nuestro pilar. Gracias por sostenernos. A mi madre por su fuerza, coraje y valentía. Gracias por no rendirte nunca. No tengo palabras para expresar la admiración que siento por ti.

A mi abuela, ejemplo de superación, por transmitirme su vocación por la medicina y por la vida.

A ellas y a él, en especial a ti Lorena, por no aceptar nunca un “no” por respuesta y por sentir mis logros y derrotas como si fueran tuyos.

Por tus babas y zarpazos. Gracias por tu amor incondicional y acompañarme tantas tardes delante del ordenador.

Y a ti, mi compañero de vida, por no dejarme nunca caer, recomponer mis pedazos y ser mi red de seguridad. A tu lado todo es más fácil. Gracias por estar siempre.

RESUMEN

Introducción

La identificación de factores predictivos de respuesta patológica completa (pRC) a tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama luminal B permitirá definir mejor a las pacientes candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante (QTNA), y, por tanto, buscar alternativas terapéuticas para las pacientes potencialmente resistentes.

Objetivos

Determinar variables clínico-patológicas predictivas de pRC tumoral en pacientes con cáncer de mama luminal B y luminal-HER-2 sometidas a QTNA. Determinar variables clínico-patológicas predictivas de pRC axilar (ypN0) en cáncer de mama luminal B y luminal-HER-2 sometidas a QTNA. Evaluar el valor predictivo de la pRC de los diferentes índices inflamatorios. Elaborar un nomograma o score dirigido a predecir la pRC en cáncer de mama luminal B y luminal-HER-2 sometidas a QTNA.

Material y Métodos

Estudio observacional, retrospectivo, de análisis de cohorte histórica, unicéntrico, basado en el análisis de 244 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama invasor sometidas a QTNA entre los años 2018-2023, que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó un estudio descriptivo de la serie, y un análisis comparativo univariante y multivariante de la pRC. Se planteó el desarrollo de un modelo predictivo basado en dichas variables.

Resultados

Tras analizar un total de 244 pacientes con cáncer de mama luminal B (HER 2 +/HER 2-), tratadas con QTNA se obtuvo una pRC tumoral en 25,4% de las pacientes, siendo 11,3% de las pRC en pacientes HER-2 - y 45,1% en HER-2 +, se observó una asociación significativa con edad ($p<0,043$), HTA ($p<0,01$), IMC ($p<0,007$), BIRADs ($p<0,004$), cT ($p<0,025$), tamaño previo a la terapia sistémica ($p<0,012$), grado de diferenciación tumoral ($p<0,036$), RE 30% ($p<0,002$), 50% ($p<0,0001$), RP ($p<0,033$), HER-2 ($p<0,0001$), índice mitótico ($p<0,019$), respuesta radiológica tras la terapia sistémica ($p<0,0001$), tamaño de la metástasis ganglionar ($p<0,0001$) y extensión extracapsular ($p<0,008$). Se obtuvo una pRC ganglionar axilar en 30 casos (25,4%) en pacientes cN positivas previamente, mostrando una asociación estadísticamente significativa con la expresión de RE ($p<0,0001$), HER-2 ($p<0,0001$), el tamaño tumoral postneoadyuvancia ($p<0,021$), la respuesta por imagen tras el tratamiento ($p<0,015$), ILV ($p<0,0001$), IPN ($p<0,034$), el tamaño tumoral ($p<0,0001$) y el porcentaje de tumor in situ en la anatomía patológica ($p<0,0001$), que

posteriormente no se mantiene al realizar el análisis multivariante. Un 24,6% de las pacientes (n=244), obtuvieron pRC tumoral y axilar de las cuales 10,6% eran HER-2 negativo y 44,1% sobreexpresaban HER-2. Al evaluar los diferentes biomarcadores inflamatorios se objetivó una asociación significativa del SII previo a la QTNA con la pRC tumoral ($p < 0,018$) y total ($p < 0,020$), así como entre el PIV previo a la neoadyuvancia y pRC total ($p < 0,035$) en las pacientes con sobreexpresión de HER-2. Además, se objetivó una asociación entre la PIV tras la neoadyuvancia y pRC axilar en las pacientes HER-2 negativas ($p < 0,043$). Se desarrolló un modelo predictivo para pRC tumoral con las variables previas al tratamiento neoadyuvante (HTA ($p < 0,024$), BIRADs ($p < 0,017$), RP ($p < 0,017$), HER-2 ($p < 0,0001$), RE 30 % ($p < 0,013$), SII preneoadyuvancia ($p < 0,002$)) y un modelo de predictivo para pRC total (HTA ($p < 0,028$), BIRADs ($p < 0,031$), RP ($p < 0,036$), RE 30 % ($p < 0,041$), HER-2 ($p < 0,000$), SII preneoadyuvante ($p < 0,002$)). El AUC de la curva ROC en el modelo-pRC tumoral es de 0,821 con una $p < 0,0001$ y el del modelo-pRC total es de 0,821 con una $p < 0,0001$. También se realizó la validación interna de los modelos con técnicas de Bootstrap.

Conclusiones

En el carcinoma invasivo de mama luminal B se encuentra como variables predictoras de pRC tumoral tras QTNA, la edad, HTA, IMC, BIRADs, cT, tamaño previo a la terapia sistémica, grado de diferenciación tumoral, RE 30%, 50%, RP, HER-2, índice mitótico, respuesta a la TSP por imagen, tamaño de la metástasis ganglionar y ECE. En el caso de la pRC ganglionar solo se observa como variables predictoras RE 50%, HER-2 y respuesta a la TSP por imagen. La pRC total se relaciona con la edad, HTA, IMC, menopausia, BIRADs, cT, tamaño previo a la terapia sistémica, grado de diferenciación tumoral, RE 30%, 50%, RP, HER-2, índice mitótico, respuesta a la QTNA por imagen y tamaño postneoadyuvancia. Se observó una asociación entre SII preneoadyuvancia y la pRC tumoral y total. El PIV previo a QTNA se relacionó con la pRC total.

Tras el estudio multivariante es posible desarrollar un modelo predictivo tanto para pRC tumoral y total basados en las variables HTA, BIRADs, RP, RE 30%, HER-2, SII previo a la neoadyuvancia.

ABSTRACT

Introduction

The identification of predictive factors of complete pathological response (pCR) to NAQT in luminal B breast cancer will allow us to select patients who can benefit from receiving neoadjuvant therapy and, therefore, look for alternative therapeutics for potentially resistant patients.

Objectives

To determine predictive factors of pCR in patients with luminal B and luminal-HER-2 breast cancer after NAQT. To determine predictive factors of an axillary pathological complete response (ypN0) of node positive luminal B and luminal-HER-2 breast cancer to NAQT. For evaluating the predictive value of the pCR of different inflammatory index before and after NAQT. Development and validation of nomogram or score to predict pCR in patients with luminal B and luminal-HER-2 breast cancer after NAQT based on clinicopathological features.

Material and Methods

Observational, retrospective, single-centered, historical cohort study, based on the analysis of a database of 244 patients diagnosed with invasive breast carcinoma after neoadjuvant treatment between 2018-2023, that meet the inclusion and exclusion criteria. A descriptive study of the series was carried out; univariate and multivariate statistical analyses were used to examine the relationship between the complete pathological response with clinical-demographic, gynecological, anatomopathological, systemic treatment, surgical treatment and analytical variables). With the results, a predictive model was developed based on the proposed variables.

Results

After analyzing a total of 244 patients with luminal B breast cancer (HER-2 +/HER-2-), treated with neoadjuvant chemotherapy, a tumor pCR was obtained in 25.4% of the patients, with 11.3% of the pCR in HER-2 - patients and 45.1% in HER-2 +, a significant association was observed with age ($p < 0.043$), hypertension ($p < 0.010$), body mass index ($p < 0.007$), BIRADs ($p < 0.004$), cT ($p < 0.025$), size prior to systemic therapy ($p < 0.012$), tumor differentiation grade ($p < 0.036$), ER 30% ($p < 0.002$), 50% ($p < 0.0001$), PR ($p < 0.033$), HER-2 ($p < 0.0001$), mitotic index ($p < 0.019$), radiological response criteria in the evaluation of systemic treatments ($p < 0.0001$), size of lymph node metastasis ($p < 0.0001$) y extracapsular extension ($p < 0.008$). An axillary pCR was obtained in 30 cases (25.4%) in previously positive cN patients, which showed a statistically significant

association with the expression of ER ($p < 0.0001$), HER-2 ($p < 0.0001$), tumor size postneoadjuvant ($p < 0.021$), radiological response criteria in the evaluation of systemic treatments ($p < 0.015$), LVI ($p < 0.0001$), PNI ($p < 0.034$), tumoral size ($p < 0.0001$) and % carcinoma in situ ($p < 0.0001$), subsequently studied in a multivariate analysis. No statistical correlation was found. 24.6% of the patients ($n=244$) obtained tumor and axillary pCR, of which 10.6% had HER-2-negative luminal B tumor and 44.1% overexpressed HER-2. When evaluating the predictive value of the different inflammatory biomarkers, a significant association of SII before neoadjuvant therapy with tumor pCR ($p < 0.018$) and total pCR ($p < 0.020$) was observed, as well as, between PIV before to neoadjuvant treatment and total pCR ($p < 0.035$) in patients with HER-2 overexpression. Furthermore, an association was found between PIV after neoadjuvant therapy and axillary pCR in HER-2 - ($p < 0.043$). A predictive model was developed for tumor pCR (hypertension ($p < 0.024$), BIRADs ($p < 0.017$), PR ($p < 0.017$), HER-2 ($p < 0.0001$), ER 30 % ($p < 0.013$), SII before neoadjuvant therapy ($p < 0.002$)) and other predictive model for total pCR (hypertension ($p < 0.028$), BIRADs ($p < 0.031$), PR ($p < 0.036$), HER-2 ($p < 0.0001$), ER 30 % ($p < 0.041$), SII before neoadjuvant therapy ($p < 0.002$)). The AUC of the ROC curve in the tumor pCR-model is 0.821 with a $p < 0.0001$ and that of the total pCR-model is 0.821 with a $p < 0.0001$. Internal validation of the models was also carried out with Bootstrap techniques.

Conclusions

In luminal B invasive breast carcinoma, age, hypertension, body mass index, BIRADs, cT, size before to systemic therapy, tumor differentiation grade, ER 10%, 50%, PR, HER-2, mitotic index, radiological response criteria are found as predictor variables of tumor pCR after neoadjuvant treatment. In the case of axillary pCR, only ER 50%, HER-2, and response to neoadjuvant chemotherapy by imaging and postneoadjuvant size are observed as predictor variables. Total pCR is related to age, hypertension, body mass index, menopause, BIRADs, cT, size before to systemic therapy, tumor differentiation grade, ER 10%, 50%, PR, HER-2, mitotic index, radiological response criteria and postneoadjuvant size. An association was observed between preneoadjuvant SII and tumor and total pCR. PIV before neoadjuvant treatment was related to total pCR. After a multivariate study, it is possible to develop a predictive model for tumor pCR and total pCR based on the variables hypertension, BIRADs, PR, ER 30%, HER-2, and SII after neoadjuvant therapy.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	12
ABSTRACT	14
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	17
ÍNDICE DE FIGURAS	20
ÍNDICE DE TABLAS	21
ABREVIATURAS	26
1 INTRODUCCIÓN	33
1.1 GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA	33
1.1.1 Epidemiología y factores de riesgo.....	33
1.1.2 Diagnóstico y estadificación.	41
1.1.3 Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama no metastásico.	48
1.2 CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA SUBROGADA.....	57
1.2.1 Bases de su desarrollo.....	57
1.2.2 Relevancia clínica práctica.....	60
1.2.3 Perfiles moleculares.	61
1.3 TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA (TSP).	65
1.3.1 Conceptos básicos.	65
1.3.2 Modalidades terapéuticas.....	69
1.3.3 Valoración de la respuesta post-tratamiento neoadyuvante.....	89
1.3.4 Relevancia de la pRC en el subtipo molecular luminal B.....	91
1.3.5 Estandarización de la pRC.....	94
1.3.6 Asociación entre pRC y pronóstico en el subtipo molecular luminal B.....	98
2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.	107
3 OBJETIVOS	111
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	111
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	111
4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	114
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.	114
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA.	114
4.3 FUENTE DE DATOS.....	114
4.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y BASE DE DATOS.....	115
4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN	115
4.5.1 Criterios de inclusión.....	115

4.5.2	Criterios de exclusión.	116
4.6	VARIABLES DEL ESTUDIO	116
4.6.1	Variables demográficas y clínicas.	116
4.6.2	Variables diagnosticas previas al tratamiento neoadyuvante.	119
4.6.3	Variables tratamiento sistémico.	123
4.6.4	Variables de imagen precirugía.	126
4.6.5	Variables tratamiento quirúrgico.....	127
4.6.6	Variables anatomopatológicas postratamiento (de la PIEZA QUIRÚRGICA).	128
4.6.7	Variables analíticas.	131
4.6.8	Variables de seguimiento.	133
4.7	RECOGIDA DE DATOS Y SELECCIÓN DE CASUÍSTICA.	134
4.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	134
4.8.1	Análisis estadístico descriptivo.....	134
4.8.2	Análisis estadístico inferencial.....	134
4.8.3	Desarrollo del modelo predictivo.....	136
4.8.4	Capacidad predictiva del modelo.....	136
4.9	BIBLIOGRAFÍA.....	138
4.10	ÉTICA	138
5	RESULTADOS	141
5.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	141
5.1.1	Variables demográficas y clínicas.	141
5.1.2	Variables anatomopatológicas.	144
5.1.3	Variables relacionadas con pruebas de imagen prequimioterapia.	147
5.1.4	Variables relacionadas con el tratamiento neoadyuvante.	148
5.1.5	Variables relacionadas con las pruebas de imagen precirugía.....	151
5.1.6	Variables relacionadas con características quirúrgicas.	152
5.1.7	Variables relacionadas con la AP pieza quirúrgica.....	153
5.1.8	Variables relacionadas con índices proinflamatorios.	155
5.1.9	Variables de seguimiento.	156
5.2	ANÁLISIS COMPARATIVO	156
5.2.1	Análisis univariado para la pRC tumoral.....	156
5.2.2	Análisis univariado para la pRC ganglionar.....	168
5.2.3	Análisis univariado para la pRC total.....	175
5.3	REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONAL PARA CADA VARIABLE	184
5.4	MODELOS PREDICTIVOS.....	186
5.5	DESARROLLO DEL NOMOGRAMA COMO PRESENTACIÓN GRÁFICA DEL MODELO... ..	190

5.5.1	Ecuación regresión logística y Curva ROC del Modelo 3.	190
5.5.2	Ecuación regresión logística y Curva ROC del Modelo 5.	191
5.5.3	Representación gráfica del nomograma.....	192
5.6	ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO.	194
5.6.1	Discriminación.....	194
5.6.2	Calibración.....	195
5.6.3	Prueba de asociación de la chi-cuadrado.....	198
5.6.4	Clasificación: Porcentaje global de aciertos en la correspondiente tabla de contingencia.	199
5.6.5	Utilidad clínica.	199
5.6.6	Aplicabilidad del modelo.....	200
5.6.7	Validación interna.....	201
6	DISCUSIÓN.....	204
6.1	DETERMINAR VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICOS PREDICTIVAS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (pRC) TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL B SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.	204
6.2	DETERMINAR VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICOS PREDICTIVAS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA A NIVEL AXILAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL B SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.	219
6.3	DETERMINAR VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICOS PREDICTIVAS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA A NIVEL AXILAR Y TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.	224
6.4	EVALUAR EL VALOR PREDICTIVO DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA DE LAS DIFERENTES RATIOS E ÍNDICES ENTRE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS Y PLAQUETAS.....	225
6.5	ELABORAR UN MODELO PREDICTIVO, CON DICHAS VARIABLES, DIRIGIDO A PREDECIR LA pRC EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL B SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	227
7	CONCLUSIONES	232
8	BIBLIOGRAFÍA.....	235
9	ANEXOS	284

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Evolución de los casos de cáncer de mama en España 2016-2022.	34
Figura 2: Diagrama de flujo de la selección de casos.	141
Figura 3: Histograma y gráfico de distribución de edades al diagnóstico en la muestra total estudiada.	142
Figura 4: Gráfica de distribución subtipos anatomopatológicos en la muestra global estudiada.	144
Figura 5: Gráfica de distribución del grado de diferenciación tumoral en la muestra global estudiada.	145
Figura 6: Gráfico de barras RE, RP, HER-2, Ki67 de la muestra global estudiada.	146
Figura 7: Gráfica del esquema tratamiento neoadyuvante en la muestra global estudiada. ...	149
Figura 8: Curvas ROC Modelo 3.	191
Figura 9: Curvas ROC Modelo 5.	192
Figura 10: Representación gráfica del nomograma del Modelo 3.	193
Figura 11: Representación gráfica del nomograma del Modelo 5.	193
Figura 12: Curvas ROC Modelos 1, 2 y 3.	194
Figura 13: Curvas ROC Modelos 4 y 5.	195
Figura 14: Histograma de frecuencias esperadas y observadas de la prueba de Hosmer y Lemeshow para el Modelo 3.	196
Figura 15: Histograma de frecuencias esperadas y observadas de la prueba de Hosmer y Lemeshow para el Modelo 5.	197
Figura 16: Gráfico de calibración Modelo 3.	197
Figura 17: Gráfico de calibración Modelo 5.	198
Figura 18: Aplicativo Excel para Modelo 3. Probabilidad de pRC tumoral en paciente HTA, con BIRADs 4, RP negativos, RE <30%, HER-2 negativo y SII preNA < 600.	200
Figura 19: Aplicativo Excel para Modelo 5. Probabilidad de pRC total en paciente HTA, con BIRADs 4, RP negativos, RE <30%, HER-2 negativo y SII preNA < 600.	201

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Factores de riesgo cáncer de mama.	40
Tabla 2: Factores pronósticos y predictivos.	57
Tabla 3: Evolución de la clasificación clinicopatológica subrogada.	59
Tabla 4: Subtipos moleculares.	64
Tabla 5: Regímenes tratamiento neoadyuvante.	73
Tabla 6: Resumen de resultados Estudio Neosphere.	75
Tabla 7: Resumen de resultados Estudio Tryphaena.	77
Tabla 8: Resumen de resultados Estudio Berenice.	78
Tabla 9: Resumen de los principales Ensayos Clínicos tratamiento neoadyuvante cáncer de mama HER-2 +.	80
Tabla 10: Regímenes tratamiento neoadyuvante HER-2 +.	84
Tabla 11: Sistemas de clasificación respuesta patológica.	95
Tabla 12: Variables clínicas, demográficas y derivadas.	118
Tabla 13: Variables de imagen preneoadyuvancia y anatomopatológicas pretratamiento (BAG).	120
Tabla 14: Variables tratamiento sistémico.	124
Tabla 15: Variables pruebas de imagen precirugía.	127
Tabla 16: Variables tratamiento quirúrgico.	127
Tabla 17: Variables tratamiento anatomopatológicas de la pieza quirúrgica.	129
Tabla 18: Variables de seguimiento.	133
Tabla 19: Características clínicas-basales.	142
Tabla 20: Subtipos anatomopatológicos.	144
Tabla 21: Características anatomopatológicas.	146
Tabla 22: Características pruebas de imagen previas al tratamiento neoadyuvante.	148
Tabla 23: Características tratamiento neoadyuvante.	150
Tabla 24: Características pruebas de imagen postneoadyuvancia.	152
Tabla 25: Características quirúrgicas.	152
Tabla 26: Características AP pieza quirúrgica.	154
Tabla 27: Características analíticas proinflamatorias.	155
Tabla 28: Características variables de seguimiento.	156
Tabla 29: Análisis univariado entre variables clínico-epidemiológicas y pRC tumoral.	157
Tabla 30: Análisis de las variables cuantitativas clínico-epidemiológicas y pRC tumoral.	157
Tabla 31: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables clínico-epidemiológicas y pRC tumoral.	158

Tabla 32: Análisis univariado entre fármacos IECA y pRC tumoral.....	158
Tabla 33: Análisis univariado entre variables de imagen preneoadyuvancia y pRC tumoral. ...	159
Tabla 34: Análisis de las variables cuantitativas pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante y pRC tumoral.....	159
Tabla 35: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante y pRC tumoral.....	160
Tabla 36: Análisis univariado entre las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y la pRC tumoral.....	160
Tabla 37: Análisis de las variables cuantitativas histopatológicas e inmunohistoquímicas y pRC tumoral.....	161
Tabla 38: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y la pRC tumoral.....	162
Tabla 39: Subanálisis de receptores hormonales y pRC tumoral.	162
Tabla 40: Subanálisis de HER-2 y pRC tumoral.	163
Tabla 41: Análisis univariado entre variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC tumoral.....	163
Tabla 42: Análisis variables cuantitativas de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC tumoral.....	165
Tabla 43: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC tumoral.	165
Tabla 44: Análisis univariado entre variables de respuesta en AP de pieza quirúrgica y pRC tumoral.....	166
Tabla 45: Análisis de variables cuantitativas de respuesta en AP pieza quirúrgica y pRC tumoral.	166
Tabla 46: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de respuesta en AP pieza quirúrgica y pRC tumoral.....	166
Tabla 47: Análisis univariado entre variables proinflamatorias y pRC tumoral.....	167
Tabla 48: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables proinflamatorias y pRC tumoral.....	168
Tabla 49: Análisis univariado entre variables clínico-epidemiológicas y pRC ganglionar.	168
Tabla 50: Análisis univariado entre variables de imagen preneoadyuvancia y pRC ganglionar.	169
Tabla 51: Análisis univariado entre las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y la pRC ganglionar.....	170
Tabla 52: Subanálisis de receptores hormonales y pRC ganglionar.....	171
Tabla 53: Subanálisis de HER-2 y pRC ganglionar.	171
Tabla 54: Análisis univariado entre variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC ganglionar.	172
Tabla 55: Análisis univariado entre variables de respuesta en AP de pieza quirúrgica y pRC ganglionar.	173

Tabla 56 Análisis variables cuantitativas de respuesta en AP pieza quirúrgica y pRC ganglionar.	174
Tabla 57: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de AP en la pieza quirúrgica y pRC ganglionar.	174
Tabla 58: Análisis univariado entre variables proinflamatorias y pRC ganglionar.	174
Tabla 59: Análisis variables cuantitativas proinflamatorias y pRC ganglionar.	175
Tabla 60: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables proinflamatorias y pRC ganglionar.	175
Tabla 61: Análisis univariado entre variables clínico-epidemiológicas y pRC total.	176
Tabla 62: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables clínico epidemiológicas y pRC total.	176
Tabla 63: Análisis univariado entre fármacos IECA y pRC total.	177
Tabla 64: Análisis univariado entre variables clínico-epidemiológicas y pRC total.	177
Tabla 65: Análisis de variables cuantitativas pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante y pRC total.	178
Tabla 66: Datos relacionados con las curvas ROC de las pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante y pRC total.	178
Tabla 67: Análisis univariado entre variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y pRC total.	179
Tabla 68: Análisis de variables cuantitativas histopatológicas e inmunohistoquímicas y pRC total.	180
Tabla 69: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y pRC total.	180
Tabla 70: Subanálisis receptores hormonales y pRC total.	181
Tabla 71: Subanálisis HER-2 y pRC total.	181
Tabla 72: Análisis univariado entre variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC total.	182
Tabla 73: Análisis de variables cuantitativas de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC total.	183
Tabla 74: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC total.	183
Tabla 75: Análisis univariado entre variables proinflamatorias y pRC total.	184
Tabla 76: Regresión logística condicional para cada variable (pRC tumoral).	185
Tabla 77: Regresión logística condicional para cada variable (pRC total).	186
Tabla 78: Modelos predictivos 1,2 y 3.	187
Tabla 79: Análisis multivariable del Modelo 1, 2 y 3.	188
Tabla 80: Modelos predictivos 4 y 5.	189
Tabla 81: Análisis multivariable del Modelo 4 y 5.	189
Tabla 82: Datos relacionados con las curvas ROC de los diferentes modelos.	190

Tabla 83: Área bajo la Curva modelos 1, 2, 3.	195
Tabla 84: Área bajo la Curva modelos 4,5.	195
Tabla 85: Prueba de Hosmer-Lemeshow modelo 3 y 5.	196
Tabla 86 y 87: Prueba de asociación chi cuadrado del modelo 3 y 5.	198
Tabla 88: Clasificación pronosticado-observado modelo 3.	199
Tabla 89: Clasificación pronosticado-observado modelo 5.	199
Tabla 90: Resumen de resultados pRC tumoral (%) de diferentes estudios.	205
Tabla 91: Resumen de resultados en diferentes estudios de la asociación del grado de diferenciación tumoral y la pRC tumoral.	211
Tabla 92: Resumen de resultados en diferentes estudios de la asociación de RE y la pRC tumoral.	214
Tabla 93: Resumen de resultados en diferentes estudios de la asociación de RP y la pRC tumoral.	215

ABREVIATURAS

A

A: adriamicina.

AA: año.

AC: antraciclinas.

ACdd: antraciclinas a dosis densas.

ACO: anticonceptivos orales.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

aLHRH: análogos de LHRH.

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

AUC: área bajo la curva.

B

BAG: biopsia con aguja gruesa.

BI-RADS: breast imaging and Reporting and Data Base System.

BRCA: breast cancer gene.

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.

C

CCDN1: gen de la Proteína Ciclina CD1.

CCNE1: ciclina E1.

CDH 1: caderina 1.

CIE: cuadrante inferoexterno.

CII: cuadrante inferointerno.

CIS: carcinoma in situ.

CMF: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo.

CRD: cuaderno de recogida de datos.

CSE: cuadrante superoexterno.

CSI: cuadrante superointerno.

CTA: células tumorales aisladas.

D

DCIS: carcinoma ductal in situ.

DD: día.

DLP: dislipemia.

DM: diabetes mellitus.

DOCE: docetaxel.

E

EA: efectos adversos.

EC: ensayo clínico.

ECE: extensión extracapsular.

EE: enfermedad estable.

ELEE: exposición estimada a lo largo de la vida a estrógenos.

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica.

F

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

FEC: fluorouracilo más epirubicina más ciclofosfamida.

FEVE: fracción de eyección ventrículo izquierdo.

FISH: hibridación in situ fluorescente.

FOX1: Forkhead box protein M1.

G

GATA 3: binding protein 3 to DNA sequence.

GGOO: gammagrafía ósea.

H

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

HER-2: receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

HR: hazard ratio.

HTA: hipertensión arterial.

I

IC: Intervalo de confianza.

IGF1: factor de crecimiento similares a la insulina 1.

IGF1R: receptor del factor de crecimiento similares a la insulina 1.

IHC: inmunohistoquímica.

IMC: índice de masa corporal.

ILV: invasión linfovascular.

IMRT: radioterapia de intensidad modulada.

IPN: invasión perineural.

L

L: linfocitos.

LICE: línea intercuadrántica externa.

LICI: línea intercuadrántica inferior.

LICS: línea intercuadrántica superior.

M

M: metástasis.

M: monocitos.

MHC-I: complejo mayor de histocompatibilidad de clase I.

MM: mes.

mm: milímetros.

MYC: avian myelocytomatosis viral oncogene homolog.

MyP: sistema Miller Payne.

N

N: neutrófilos.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NSEP1: elemento sensible a nucleasas proteína de unión 1.

N: estado ganglionar.

O

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OP: objetivo principal.

OS: objetivo secundario.

P

P: plaquetas.

PAAF: punción aspiración con aguja fina.

PACLI: paclitaxel.

PDL-1: ligando 1 de muerte programada.

PE: progresión enfermedad.

PTZ: pertuzumab.

PET-TAC: tomografía computarizada combinada con tomografía por emisión de positrones.

PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa.

PIK3CA: subunidad catalítica alfa de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-quinasa.

PIV: valor inflamatorio pan-inmune.

pRC: respuesta completa patológica.

PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa.

Q

QT: quimioterapia.

QTNA: quimioterapia neoadyuvante.

R

RB: proteína de retinoblastoma.

RC: respuesta completa.

RCB: carga tumoral residual.

RE: receptor de estrógeno.

RECIST: response evaluation criterio in solid tumor.

RH: receptores hormonales.

RMN: resonancia magnética nuclear.

ROC: received operating characteristic.

RP: receptor de progesterona.

S

SBRT: radioterapia corporal estereotáxica.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SII: índice de inflamación sistémica.

SIRI: índice de respuesta inflamatoria sistémica.

SLA: supervivencia libre de acontecimiento.

SLP: supervivencia libre de progresión.

Src: protooncogén sarcoma.

STK11: serine /threonine kinase 11.

T

T: tumor.

TAC: tomografía axial computarizada.

TCHP: docetaxel más carboplatino más trastuzumab más pertuzumab.

T-DM1: trastuzumab emtansina.

THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

TILS: linfocitos tumorales infiltrantes.

TN: triple negativo

TP53: proteína tumoral 53.

TSP: terapia sistémica primaria.

TTZ: trastuzumab.

U

UCS: unión de cuadrantes superiores.

V

VMAT: arcoterapia volumétrica modulada.

1.-INTRODUCCIÓN.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA

1.1.1 Epidemiología y factores de riesgo.

1.1.1.1 Epidemiología general del cáncer.

El cáncer es la principal causa de mortalidad a nivel mundial (1). La International Agency for Research on Cancer(2), determinó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma) y estimó que el número de nuevos casos aumentará en las dos próximas décadas, a 28 millones de casos al año en 2040. Según los datos recogidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3) en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de muertes.

1.1.1.2 Incidencia, prevalencia y mortalidad del Cáncer de mama a nivel mundial.

El cáncer de mama, según Estadísticas Mundiales del Cáncer, presentó en el año 2020 un mayor número de casos, con 2,3 millones de nuevos casos, representando el 11,7% de todos los cánceres, seguido del cáncer de pulmón (11,4%) y el cáncer colorrectal (10,0%)(4).

El cáncer de mama es más comúnmente diagnosticado en mujeres (2,1 millones de nuevos casos en 2018), lo que supone 1 de cada 4 cánceres en el sexo femenino; además, es la principal causa de muerte en mujeres mundialmente (627.000 muertes en 2018)(2).

Las tasas de incidencia del cáncer de mama son superiores en Europa (norte, oeste y sur, aproximadamente 80-90 casos/100.000 mujeres al año) y Norteamérica (90 casos/100.000 mujeres al año), frente a otras zonas con tasas mucho más bajas como África central (28 ,casos/100.000 mujeres al año) o el sudeste de Asia (26 casos/100.000 mujeres al año)(5).

Las crecientes tasas de incidencia en muchos países en las últimas cinco décadas pueden ser atribuidas a un mayor diagnóstico (screening) de la enfermedad, así como a un aumento de factores externos patogénicos, hormonales, ambientales y reproductivos(6).

Las tasas de mortalidad a nivel mundial también presentan una gran variabilidad. Sin embargo, debido a la supervivencia más favorable que presentan las pacientes con cáncer de mama en los países desarrollados (en los cuales se manifiesta una alta incidencia), el rango de mortalidad en estas poblaciones es más homogéneo(7).

La mortalidad por cáncer de mama ha disminuido sustancialmente, especialmente en los países desarrollados, siendo actualmente una de las enfermedades oncológicas con mayor supervivencia, por encima del 80% a los 5 años(8). Este hecho se atribuye a la mejora de las medidas terapéuticas, a la introducción de las unidades funcionales y al trabajo multidisciplinar en los hospitales, así como a la implantación de las prácticas de detección precoz(9).

1.1.1.3 Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de mama en España.

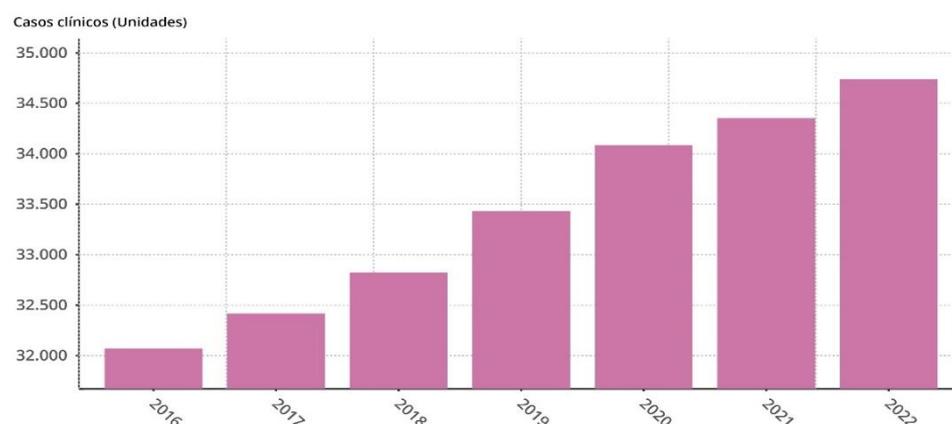
En España, el cáncer es también una de las principales causas de morbi-mortalidad. El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2023 se estima que alcanzará los 279.260 casos, lo que supone una estabilización con respecto al año anterior(10).

Al igual que se espera un incremento en la incidencia del cáncer a nivel mundial, en España se prevé que en 2040 la incidencia alcance los 341.000 casos(11).

Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2023 serán los de colon y recto (42.721 nuevos casos), mama (35.001), pulmón (31.282), próstata (29.002) y vejiga urinaria (21.694)(12).

En el contexto del sexo femenino, el cáncer de mama es el tumor más frecuente diagnosticado en España en 2023, llegando a alcanzar los 35.000 casos, seguidos por cáncer de colon y recto (16.364)(11).

Figura 1: Evolución de los casos de cáncer de mama en España 2016-2022.



Fuente Asociación Española Contra el Cáncer. www.epdata.es

La mayoría de los casos de cáncer de mama en España se diagnostican entre los 45 y los 80 años, con un pico máximo entre los 45 y los 65 años, aunque hay que remarcar que hasta un 6% de estos casos se diagnostica en mujeres menores de 35 años(13).

El cáncer de mama en España presentó en 2020 una prevalencia a los cinco años de 144.233, debido a que supone una mortalidad inferior con respecto otros tipos de cáncer(12).

Respecto a la mortalidad, en las mujeres, el cáncer de mama fue el tumor responsable de un mayor número de muertes, seguido por el cáncer de pulmón, colon y páncreas. El cáncer de mama es responsable del 15,1% del total de defunciones por cáncer en la mujer, aunque la tendencia es descendente. Esta tendencia refleja una mejora en la supervivencia de las pacientes; esto es debido fundamentalmente a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y así como a los avances terapéuticos(12).

1.1.1.4 Factores de riesgo.

Aproximadamente un 50% de los cánceres de mama pueden atribuirse y explicarse por la influencia de factores de riesgo conocidos, como son los factores reproductivos, enfermedades proliferativas de la mama... Un 10% adicional, está asociado con antecedentes familiares y con la genética de la paciente. Además, el riesgo puede verse modificado por factores demográficos, de estilo de vida y ambientales(14). El número de factores de riesgo en el cáncer de mama es significativo: la edad, los antecedentes familiares, los factores reproductivos, los estrógenos y el estilo de vida son cinco de los factores de riesgo más importantes en el cáncer de mama.

Los factores de riesgo para el cáncer de mama pueden dividirse en dos grandes grupos: factores de riesgo modificables y factores de riesgo no modificables.

1.1.1.4.1 Factores de riesgo no modificables.

- **Género.**

El sexo femenino es uno de los principales factores de riesgo con mayor asociación al cáncer de mama, ya que supone la principal causa de estimulación hormonal(15). Menos del 1% de todos los cánceres de mama se diagnostican en hombres(16). Los factores de riesgo más importantes que aumentan la probabilidad de padecer cáncer de mama en varones son: edad avanzada, mutaciones Breast Cancer gene 2/1 (BRCA2/BRCA1), niveles elevados de estrógeno, síndrome de Klinefelter, antecedentes familiares de cáncer de mama y exposición a radiación(17).

- **Edad.**

Es el factor de riesgo más importante después del sexo; el riesgo de padecer este tipo de cáncer aumenta con la edad, duplicándose cada 10 años hasta la menopausia. El riesgo de desarrollar cáncer de mama según la edad se corresponde con el siguiente patrón: el 1,5% de riesgo a los 40 años, el 3% a los 50 años y más del 4% a los 70 años(18). Aproximadamente, el 80% de las pacientes con cáncer de mama presentan una edad mayor de 50 años al diagnóstico, siendo 40% de ellas mayores de 65 años(19).

Se ha observado una correlación entre algunos subtipos moleculares y la edad de las pacientes, por ejemplo, subtipos más resistentes y agresivo como el cáncer de mama triple negativo (TN) se ha relacionado más con grupos de mujeres menores de 40 años, mientras que subtipos hormonalmente dependientes como el subtipo luminal A se relaciona más con pacientes mayores de 70 años (16).

- **Raza/etnia.**

La tasa de incidencia del cáncer de mama continúa siendo más elevada en mujeres blancas no hispanas(20,21). Sin embargo, la mortalidad es significativamente mayor entre las mujeres de raza negra. Los mecanismos asociados a estas disparidades con respecto a la raza y etnia, aún no se conocen(22).

- **Historia reproductiva.**

Se ha objetivado una relación fuerte entre la exposición a hormonas (estrógeno y progesterona más específicamente) y un riesgo más elevado de padecer cáncer de mama. En consecuencia, la presencia de sucesos relacionados con factores hormonales como son el embarazo, la lactancia, la primera menstruación y la menopausia junto con su duración y el desequilibrio hormonal que conllevan, podrían ser decisivos en la influencia de la carcinogénesis en el tejido mamario(23).

- Edad de la menarquia y menopausia: se ha observado que la menarquia temprana y la menopausia tardía aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama(24). Respecto a la menarquia, se presenta un descenso del riesgo de hasta un 5% por cada año de retraso, tras los 12 años de edad. Sin embargo, el riesgo se ve duplicado si la menarquia se da en edades inferiores de 12 años(25). Referente a la menopausia, una menopausia precoz antes de los 45 años disminuye a la mitad el riesgo de cáncer de mama con respecto a las mujeres con menopausias posteriores a los 55 años(26,27).

- Edad primer embarazo: el embarazo a una edad temprana se considera un factor protector para el cáncer de mama(28), mientras , la nuliparidad y las pacientes con edades tardías del primer embarazo (mayores de 30 años) presentan un mayor riesgo de padecer cáncer de mama(29–31).
- Lactancia: la mayor duración del periodo de lactancia también se ha establecido como un factor protector del cáncer de mama (16,32).

- **Enfermedades mamarias benignas.**

Se ha objetivado que los antecedentes personales de enfermedad mamaria benigna pueden actuar como factor de riesgo de cáncer de mama(33). Una de las patologías benignas con mayor relevancia en el desarrollo de cáncer de mama es la hiperplasia atípica de mama(34). Este riesgo se ve aumentado si además se asociada a antecedentes familiares de primer grado con cáncer de mama.

Otras patologías benignas pueden también influir en el desarrollo del cáncer de mama y actuar como factor de riesgo, entre ellas cabe destacar la enfermedad fibroquística o el fibroadenoma(35).

- **Densidad del tejido mamario.**

Una mayor densidad de tejido mamario se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas(36). Sin embargo, la densidad del tejido mamario no es un rasgo estático, sino que puede presentar cambios a lo largo de la vida; se ha demostrado que mujeres con un índice de masa corporal bajo y las más jóvenes suelen presentar una mayor densidad mamaria(37). Además, la densidad mamaria puede verse incrementada durante el embarazo y la lactancia. También, el tejido mamario se puede ver influido por la toma de terapia hormonal como son anticonceptivos orales(38). Es controvertido si la influencia en un peor pronóstico se debe a la alta densidad mamaria per sé, o al retraso diagnóstico que esta puede suponer al interferir con la detección de las lesiones por pruebas diagnósticas de imagen.

- **Factores genéticos y antecedentes familiares.**

La historia familiar en el cáncer de mama es importante debido a que se asocia de manera significativa a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad(39).

Se ha objetivado que el riesgo de padecer cáncer de mama se incrementa al aumentar el número de familiares de primer grado afectados(40).

Aproximadamente entre el 13 y el 19% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama presentan un familiar de primer grado afecto.

Esta asociación está impulsada por factores ambientales y cambios epigenéticos como posibles desencadenantes, especialmente aquellos caracterizados por mutaciones en BRCA1 y BRCA2(41,42).

Las mutaciones de los genes anteriormente mencionados se heredan principalmente de manera autosómica dominante, sin embargo, también se reportan mutaciones somáticas. Otros genes asociados al cáncer de mama altamente penetrantes incluyen proteína tumoral 53 (TP53), Cadherina 1 (CDH1), fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) y Serine /threonine kinase 11 (STK11)(43,44).

1.1.1.4.2 Factores de riesgo modificables.

- **Alcohol y tabaco.**

Actualmente, se ha demostrado que el consumo de tabaco ya sea de manera activa o pasiva aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama. Este se ve incrementado en pacientes con historial de tabaquismo prolongado, así como en aquellas pacientes fumadoras antes del primer embarazo(45).

También, se ha demostrado que el consumo de bebidas alcohólicas de manera excesiva actúa como factor de riesgo(46,47).

- **Actividad física.**

Aunque no existen hoy en día ensayos clínicos prospectivos sobre la influencia del ejercicio físico como factor relacionado con el cáncer de mama, si hay numerosos estudios observacionales que describen que la actividad física está asociada con un menor riesgo de cáncer de mama(48,49).

Se plantean múltiples hipótesis que intentan establecer el papel protector de la actividad física en relación con el cáncer de mama. El mecanismo regulador no se ha hallado, pero se investigan varias líneas relacionadas con la respuesta inmunológica o los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina-1(50).

- **Índice de masa corporal (IMC).**

Índices de masa corporal elevados aumentan la probabilidad de padecer cáncer de mama sobre todo en mujeres posmenopáusicas y mayores de 50 años(51). Además, se ha observado que IMC elevados se relacionan con tumores con características biológicas

más agresivas, presentando peores resultados clínicos en mujeres con un IMC ≥ 25 kg/m²(52).

- **Anticonceptivos orales (ACO) y terapia hormonal sustitutiva (THS).**

Varias investigaciones relacionan el uso de anticonceptivos orales (especialmente si su uso se prolonga durante más de 5 o 7 años) con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama(53).

La utilización de THS durante la menopausia se ha asociado a un incremento muy bajo del riesgo de padecer cáncer de mama, este riesgo es mayor con la utilización de THS combinada (estrógenos más progestágenos) y cuanto mayor es el tiempo de utilización de la THS (54).

- **Déficits vitamínicos.**

Actualmente, los estudios que se han llevado a cabo en relación con la ingesta de vitaminas y su déficit (vitamina C, vitamina E, vitaminas del grupo B, ácido fólico) son insuficientes para llegar a conclusiones sobre la influencia que pueden presentar sobre el aumento del riesgo de padecer cáncer de mama. Por lo que se requiere un mayor número de estudios para poder llegar a conclusiones relevantes(55).

- **Exposición a luz artificial.**

La exposición a luz artificial, se está relacionando con un mayor riesgo de cáncer de mama, pero en el momento actual la evidencia sobre este tema es escasa(16).

- **Ingesta de alimentos procesados.**

Según la OMS, los alimentos altamente procesados y ricos en grasas saturadas como pueden ser los productos cárnicos, están clasificados como carcinógenos del grupo 1 y no sólo podrán aumentar el riesgo de cáncer de mama sino de otros tipos de cánceres o de enfermedades gastrointestinales(56).

Este tipo de alimentos suelen ser ricos en sodio, grasas y azúcar, lo que predispone a la obesidad, que es un factor de cáncer de mama establecido(57), como se ha visto anteriormente.

- **Exposición a xenoestrógenos y disruptores hormonales.**

El microambiente tumoral se puede ver afectado por la exposición crónica a diferentes sustancias químicas que actuarían produciendo alteraciones epigenéticas, lo que puede conllevar a procesos procancerígenos. Más concretamente, el cáncer de mama se ha relacionado con disruptores hormonales (diclorodifeniltricloroetano y el bifenilo policlorado) que son sustancias químicas que pueden interferir con la regulación hormonal, alterando la producción, el metabolismo y la actividad de las hormonas, estimulando la carcinogénesis (16).

- **Otras drogas.**

Otras drogas y medicamentos también se encuentran en estudio, ya que, podrían constituir factores de riesgo potenciales para el cáncer de mama incluyen antibióticos, antidepresivos, estatinas, medicamentos antihipertensivos(16).

Tabla 1:Factores de riesgo cáncer de mama.

FACTORES NO MODIFICABLES	FACTORES MODIFICABLES
Sexo femenino.	Consumo de alcohol.
Edad (>40 años).	Hábito tabáquico.
Raza/etnicidad (mujeres blancas no hispanas).	Actividad física (factor protector).
Menarquia temprana (<12 años).	IMC (elevado aumento de riesgo).
Menopausia tardía (> 55 años).	Terapia hormonal sustitutiva (sobre todo el uso mayor de 5-7 años).
Embarazo edad temprana (factor protector).	Déficit vitamínico (vitamina C, vitamina E, vitaminas del grupo B, ácido fólico, en estudio).
Nuliparidad y primer embarazo edad >30 años (factor de riesgo).	Exposición a luz artificial (en estudio).
Mayor tiempo de Lactancia (factor protector).	Alimentación (alimentos procesados).
Enfermedades mamarias benignas.	Exposición a productos químicos (diclorodifeniltricloroetano y bifenilo policlorado).
Mayor densidad de tejido mamario.	Otros como antibióticos, ciertos medicamentos, en estudio
Antecedentes familiares.	
Mutaciones genéticas.	
Historia previa de cáncer de mama.	

Adaptación: Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021.

A pesar de los múltiples factores que influyen en el riesgo de presentar cáncer de mama, no se disponen de programas de prevención primaria. Además, la mayor parte de factores de riesgo que se han relacionado y probablemente los que más influyen, son endógenos y, por tanto, presentan una mayor dificultad para ser modificados.

Sin embargo, el cáncer de mama debido a las características que presenta, la alta incidencia y prevalencia, la historia natural conocida, el periodo subclínico detectable y el tratamiento efectivo en fases precoces, es objeto de un programa de detección precoz, cada vez más establecido(58,59).

Hasta el momento, el único método que ha demostrado una reducción de la mortalidad del 15%, es con la realización de mamografías periódicas. La obtención de un mayor beneficio se observa en las mujeres con edades entre los 50 y los 69 años(60).

1.1.2 Diagnóstico y estadificación.

El diagnóstico de cáncer de mama se puede dar en pacientes con síntomas/signos o como hallazgo casual de lesiones sospechosas al realizar una mamografía de screening, en ambos casos se debe realizar una valoración clínica como primer paso (61). Esta debe incluir:

- Anamnesis de la paciente con antecedentes personales, médicos y quirúrgicos.
- Factores de riesgo de cáncer de mama (personales y familiares).
- Exploración física en la que debe constar el tamaño y localización del tumor, presencia o no de afectación de la piel o pared torácica, multicentricidad, adenopatías palpables axilares y supraclaviculares, dolor, secreción por el pezón o cambios de su morfología.

Actualmente, el diagnóstico del cáncer de mama invasivo en estadio inicial se basa en la evaluación radiológica; esencialmente, basado en mamografía (con o sin contraste), ecografía mamaria e imágenes por resonancia magnética (RMN) con contraste, complementadas con la confirmación patológica de malignidad en tejido mediante biopsia guiada radiológicamente(62).

1.1.2.1 Métodos diagnósticos por imagen.

- **Mamografía-ecografía mamaria.**

Un porcentaje elevado de los cánceres de mama se diagnostican como resultado de una mamografía anormal, sin embargo, no todos los hallazgos mamográficos representan patología maligna. Si en la mamografía de screening se objetiva una anomalía, se deberá realizar una

mamografía diagnóstica y una ecografía mamaria y axilar dirigida para una evaluación adicional. La ecografía es la prueba de elección para pacientes jóvenes que presentan una mayor densidad mamaria y para la valoración ganglionar axilar(63). También existen modalidades de mamografía más recientes que aumenta la eficacia y la eficiencia como la tomosíntesis y la mamografía con contraste.

El American College of Radiology (64), propone una categorización diagnóstica denominada breast imaging and Reporting and Data Base System (BI-RADS), donde se resumen los hallazgos mamográficos y propone unas recomendaciones de manejo:

- BI-RADS 0: No concluyente; el resultado de la prueba no es valorable.
- BI-RADS 1 o 2: Hallazgos normales o benignos. La paciente puede continuar con la mamografía de detección anual de rutina.
- BI-RADS 3: Probables hallazgos benignos. La paciente deberá repetir la mamografía diagnóstica a los seis meses.
- BI-RADS 4: Sospechoso de malignidad. Las lesiones BI-RADS 4 tienen un riesgo de malignidad del 3 al 94 por ciento que podría ser carcinoma ductal in situ o cáncer invasivo. El tratamiento puede verse afectado por la edad del paciente, las comorbilidades y el tipo de cáncer.
- BI-RADS 5: Altamente sugestivo de malignidad. Estas lesiones tienen una probabilidad ≥ 95 por ciento de ser malignas.
- BI-RADS 6: Malignidad confirmada histológicamente.

El estándar actual es que los pacientes con lesiones BI-RADS 4 o 5 se sometan a una biopsia percutánea (64).

- **RMN.**

La sensibilidad de la RMN de mama para los carcinomas de mama está entre el 88 y el 100% en el entorno de diagnóstico y ha demostrado una especificidad muy elevada de hasta el 87%(65).

Debe considerarse su realización en casos de ganglios axilares positivos; cáncer de mama primario oculto; enfermedad de Paget del pezón; carcinoma lobulillar; lesiones multifocales, multicéntricas e implantes de cáncer de mama. También se recomienda su realización en el tratamiento pre y postneoadyuvante para definir la extensión de la enfermedad y controlar la respuesta al tratamiento(61).

1.1.2.2 Diagnóstico anatomopatológico.

Para realizar el diagnóstico anatomopatológico de lesiones mamarias susceptibles de malignidad se pueden llevar a cabo diferentes procedimientos(66):

- Punción aspiración con aguja fina (PAAF): La PAAF puede realizarse bajo control ecográfico o mamográfico con una sensibilidad del 60-80%. Entre un 25-54% de los casos no se obtiene material suficiente para poder realizar el diagnóstico. En la práctica clínica la PAAF tiene un uso menor que la biopsia con aguja gruesa, utilizándose mayormente en el estudio citológico de adenopatías palpables y lesiones quísticas complejas.
- Biopsia con aguja gruesa (BAG): El estudio del material obtenido permite el diagnóstico histológico, distinguir entre carcinomas infiltrantes e in situ al valorar la infiltración del estroma, y el estudio mediante inmunohistoquímica hace posible conocer factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento (receptores de estrógeno y progesterona, c-erb-B2, TP53...), lo que la convierte en el método diagnóstico de elección.

Además de la valoración patológica del tumor primario, se deberá realizar PAAF/BAG de adenopatías regionales sospechosas (axilares, supraclaviculares y mamaria interna).

En todos los casos, y especialmente en aquellas pacientes en las que se plantee tratamiento sistémico primario, se deberán determinar los receptores hormonales, la sobreexpresión de c-erb-B2 y el índice Ki67(67).

1.1.2.3 Otras pruebas complementarias.

Además de las pruebas diagnósticas anteriormente mencionadas, se deberá realizar una estadificación completa cuando se trate de un cáncer de mama estadio III o la paciente presente síntomas, signos o alteraciones en pruebas de laboratorio que sugieran enfermedad metastásica. Se deberán llevar a cabo pruebas de imagen como tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, además, de la realización de gammagrafía ósea(61).

Si las pruebas anteriores no son concluyentes se podría realizar una tomografía computarizada combinada con tomografía por emisión de positrones (PET-TAC), que se puede también solicitar en caso de tumores localmente avanzados(68).

Por otro lado, a las pacientes candidatas a terapias anti-Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano (anti-HER2) o que van a llevar tratamiento con antraciclinas (AC) deberá realizarse una evaluación de la función cardíaca (58).

1.1.2.4 TNM.

La estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)(69) juega un papel muy importante a la hora de clasificar a los pacientes con cáncer, definir el pronóstico y determinar los mejores enfoques de tratamiento.

Se trata de un sistema que se basa fundamentalmente en hallazgos anatómicos: tamaño del tumor (T), estado de los ganglios (N) y metástasis (M). Esta última clasificación de la AJCC engloba también factores biológicos.

T

- Tx: el tumor primario no se puede evaluar.
- T0: no hay evidencia de tumor primario.
- Tis: Carcinoma in situ.
 - **Tis (DCIS):** carcinoma ductal in situ.
 - **Tis (Paget):** enfermedad de Paget del pezón **no** asociada con carcinoma invasivo y/o CDIS en el parénquima mamario subyacente. El carcinoma en el parénquima mamario asociado con la enfermedad de Paget se clasifica según el tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque aún se debe tener en cuenta la presencia de la enfermedad de Paget.
- T1: Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
 - **T1mi:** tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
 - **T1a:** tumor >1 mm, pero ≤ 5 mm en su dimensión mayor (redondee cualquier medida de 1,0 a 1,9 mm a 2 mm).
 - **T1b:** tumor >5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
 - **T1c:** tumor >10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
- T2: tumor >20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
- T3: Tumor >50 mm en su mayor dimensión.
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos macroscópicos). La invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.
 - **T4a:** extensión a la pared torácica, sin incluir únicamente la adherencia/invasión del músculo pectoral.
 - **T4b:** Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel, que no cumplen los criterios de carcinoma inflamatorio.
 - **T4c:** Ambos (T4a y T4b).

- **T4d:** Carcinoma inflamatorio. El carcinoma inflamatorio está restringido a casos con cambios cutáneos típicos que afectan a un tercio o más de la piel de la mama. Si bien la presencia histológica de carcinoma invasivo que invade los linfáticos dérmicos apoya el diagnóstico, no es necesaria, ni la invasión linfática dérmica sin hallazgos clínicos típicos es suficiente para un diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio.

Cambios incorporados a la nueva clasificación:

- El carcinoma lobulillar in situ se considera un marcador de riesgo y ya no se clasifica como Tis.
- Los tumores con tamaños de >1 mm y <2 mm ahora deben redondearse a valores numéricos de 2 mm, para no clasificar tumores entre 1 y 1,5 mm como carcinomas microinvasivos (T1mi).
- Los focos tumorales satélites, microscópicos y pequeños alrededor del tumor primario no deben agregarse al tamaño máximo del tumor.
- El tamaño T para tumores sincrónicos múltiples es el del tumor más grande, pero se debe agregar el sufijo "m" a la puntuación T.
- Las lesiones T4b se definen como nódulos tumorales satélites macroscópicos en la piel que están separados del tumor primario. Los nódulos satélite microscópicos de tumores cutáneos y dérmicos no se califican y deben clasificarse según el tamaño del tumor.

Pero, sobre todo, la mayor novedad de la última versión del TNM es haber introducido la relevancia de factores biológicos (receptores hormonales, diferenciación tumoral, HER-2...) y no solo morfológicos, en la valoración y estadificación de los casos.

N

Clasificación clínica de los ganglios linfáticos regionales.

- cNX: los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
- cN0: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales (ni por imágenes ni por examen clínico).
- cN1: Metástasis a ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales de nivel I, II.
 - cN1mi: Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm).

- **cN2:** metástasis a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II que están clínicamente fijos o enmarañados; o en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en los ganglios axilares clínicamente evidentes.
 - **cN2a:** Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I, II fijados entre sí o a otras estructuras.
 - **cN2b:** metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales y en ausencia de metástasis en los ganglios axilares clínicamente evidentes.
- **cN3:** metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares de nivel III) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en los ganglios linfáticos axilares de nivel I, II clínicamente evidentes; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o mamarios internos.
 - **cN3a:** metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es).
 - **cN3b:** metástasis a los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y a los ganglios linfáticos axilares.
 - **cN3c:** Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es).

Los sufijos (sn) y (f) deben agregarse al descriptor N para anotar la confirmación mediante biopsia del ganglio linfático centinela o aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa, respectivamente.

Clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales.

- **pNX:** los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
- **pN0:** sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
 - **pN0:** no se identificaron metástasis en los ganglios linfáticos regionales o solo células tumorales aisladas (CTA).
 - **pN0(i+):** células malignas en ganglios linfáticos regionales de no más de 0,2 mm (detectadas mediante tinción con hematoxilina y eosina o inmunohistoquímica, incluidas las CTA).
 - **pN0(mol+):** hallazgos moleculares positivos (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa [RT-PCR]), pero no se detectaron metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante histología o inmunohistoquímica (IHC).
- **pN1:** micrometástasis o metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares y/o ganglios mamarios internos clínicamente negativos con micro o macrometástasis detectadas mediante biopsia del ganglio linfático centinela.

- **pN1mi**: Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm).
- **pN1a**: metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares, con al menos una metástasis mayor de 2,0 mm.
- **pN1b**: Metástasis en ganglios centinela mamarios internos ipsilaterales, excluyendo CTA.
- **pN1c**: pN1a y pN1b combinados.
- **pN2**: metástasis en cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares o ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales positivos mediante imágenes en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
 - **pN2a**: metástasis en cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm).
 - **pN2b**: Metástasis sólo en ganglios mamarios internos clínicamente detectados con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativos.
- **pN3**: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III); o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales mediante imágenes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares de nivel I, II positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia del ganglio linfático centinela pero no detectadas clínicamente; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
 - **N3a**: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis a los ganglios infraclaviculares (linfáticos axilares de nivel III).
 - **pN3b**: pN1a o pN2a en presencia de cN2b (nódulos mamarios internos positivos por imagen); o pN2a en presencia de pN1b.
 - **pN3c**: Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Los sufijos (sn) y (f) deben agregarse al descriptor N para anotar la confirmación mediante biopsia del ganglio linfático centinela o aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa, respectivamente, sin resección adicional de los ganglios linfáticos.

Esta última edición añadió que el depósito tumoral contiguo más grande debe definir pN. No se tienen en cuenta las dimensiones de los depósitos de satélites.

Además, cNx solo debe usarse cuando hay una resección de ganglios axilares previas o no pueden valorarse los ganglios axilares mediante imágenes o mediante examen clínico.

M

- M0: no hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia (sin M0 patológico; no se requieren estudios de imágenes para asignar la categoría cM0)
 - cM0(i+): no hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero hay depósitos de células tumorales detectadas molecular o microscópicamente que no superan los 0,2 mm en la sangre circulante, la médula ósea u otro tejido ganglionar no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis.
- M1: metástasis detectables a distancia determinadas por medios clínicos y radiográficos clásicos y/o metástasis histológicamente comprobadas de más de 0,2 mm.

Si la enfermedad cM1 se confirma mediante biopsia, entonces se debe utilizar pM1.

1.1.3 Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama no metastásico.

Los factores pronósticos aportan datos de respuesta clínica, indistintamente del tratamiento que se vaya administrar a la paciente. Normalmente, los factores pronósticos suelen estar relacionados con el crecimiento, invasión y agresividad del tumor.

En cambio, los factores predictivos, reportan datos sobre la respuesta que puede desarrollar a un determinado tratamiento.

Por lo que los factores pronósticos y predictivos pueden contribuir a seleccionar a las pacientes que se beneficiaran de determinados tratamientos.

Estos factores, ayudan a la personalización del tratamiento, dado que diferencian aquellas pacientes que se van a beneficiar del tratamiento de las que no, debido a que no solo no van a ser capaces de mejorar el pronóstico, sino que incluso es posible que desarrollen toxicidades y efectos secundarios.

Hoy en día, se encuentra reconocido que tanto los factores pronósticos como predictivos pueden considerarse aceptados mediante la realización de estudios retrospectivos, sin ser determinante la realización de un ensayo clínico para su validación(70).

1.1.3.1 Clasificación histopatológica.

La clasificación de la OMS constituye una base reconocida internacionalmente para el diagnóstico y la nomenclatura estandarizados de los tumores de mama. Aunque el fenotipo morfológico sigue siendo la base de la clasificación, se complementa con la patología molecular, cuya importancia diagnóstica ha aumentado. Según esta clasificación propuesta por la OMS, el carcinoma ductal infiltrante, denominado actualmente como carcinoma infiltrante de tipo no especial es el tipo más común de cáncer de mama, atribuyéndose el 80% de todos los casos(71).

El resto de los tumores mamarios se engloban dentro de la categoría de “tipos histológicos especiales”. Este grupo incluye, entre otros, el carcinoma lobulillar infiltrante, el segundo tipo histológico más frecuente, representando entre el 5 y el 15% de los casos de cáncer de mama. Otros de los subtipos especiales son los siguientes: carcinoma medular, carcinoma metaplásico, carcinoma apocrino, carcinoma mucinoso, carcinoma cribiforme, carcinoma tubular, carcinoma neuroendocrino, carcinoma pleomórfico...(72)

- **Carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico.**

Se trata del subtipo histológico más común, constituyendo aproximadamente el 80% de los casos(73). Las células tumorales suelen tener una morfología pleomórfica con nucleolos marcados y un alto índice mitótico. En un gran número de casos se pueden objetivar áreas de necrosis y calcificaciones(74).

- **Carcinoma lobulillar infiltrante.**

Es el segundo subtipo más importante y con una frecuencia aproximada de entre el 5-15%. Suele afectar a pacientes con edad más avanzada(75). Se caracteriza por células tumorales pequeñas con discretas atipias, con distribución concéntrica y uniforme en el estroma celular. Las células tumorales suelen tener un nucleolo hiper cromático con mitosis prominentes(76).

En algunas ocasiones se puede objetivar células en anillo de sello o histocíticas. Además, presentan una mayor frecuencia de mutaciones TP53(77).

- **Carcinoma tubular.**

En los últimos años, su diagnóstico ha aumentado debido a la implantación del cribado con mamografía siendo su incidencia de hasta un 20% (respecto al 2% de incidencia que presentaba anteriormente)(78). Su patrón de crecimiento se caracteriza por estructuras tubulares bien diferenciadas y suele presentar un pronóstico favorable(79).

- **Carcinoma medular.**

Representa un subtipo histológico de baja frecuencia, siendo esta de entre un 1-10%. Está asociado a un mejor pronóstico con buenos resultados clínicos y una afectación axilar baja. Suele presentarse en pacientes jóvenes con edades comprendidas entre 30-40 años. Está relacionado con mutaciones BRCA1(80). Se compone de células grandes y pleomórficas con frecuentes mitosis y elevado infiltrado linfoplasmocitario. Puede presentar células metaplásicas fusiformes y células tumorales gigantes(81).

- **Carcinoma cribiforme.**

Este subtipo supone entre el 1% y el 3,5% por lo que constituye una frecuencia baja. Suele presentarse en pacientes con edades superiores a los 50 años. Presenta un buen pronóstico con escasas recidivas(82). Suele estar formado por células tumorales con bajo grado de atipias y de aspecto cribiforme. En un elevado porcentaje se encuentra asociado a carcinoma ductal in situ(83).

- **Carcinoma mucinoso.**

El carcinoma mucinoso, también denominado coloide, presenta una frecuencia entre el 1-2%, con una mayor incidencia en pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años), presentando un pronóstico favorable con respecto a otros subtipos(84).

- **Carcinoma metaplásico.**

Este subtipo histológico tan solo representa el 1% de los tumores de mama, diagnosticándose principalmente en pacientes postmenopáusicas. A pesar de su baja incidencia, este subtipo presenta una elevada agresividad y suele presentar afectación ganglionar axilar al diagnóstico(85). A nivel histológico, presenta heterogeneidad con células ductales, células escamosas, células fusiformes, células mesenquimales...(86)

- **Carcinoma papilar.**

Al igual que el subgrupo anterior, el carcinoma papilar presenta una incidencia baja de aproximadamente un 1%, siendo también frecuente la afectación axilar(87).

- **Carcinoma apocrino.**

Se presenta entre el 1 y el 4% de los cánceres de mama. El rango de edad suele ser muy variado, aunque predomina en pacientes postmenopáusicas. (88). El 90% de sus células presentan

diferenciación apocrina. Comúnmente, presentan un alto grado histológico con un pronóstico malo en comparación con otros subtipos(89).

A nivel histológico, se caracteriza por células grandes con un citoplasma eosinófilo granular y nucleolos prominentes; en ocasiones se pueden observar nucleolos multilobulados(90).

- **Carcinoma neuroendocrino.**

Subtipo poco frecuente con un porcentaje de incidencia entre el 0,5% y 5%(85). Se desarrolla con más frecuencia en pacientes de mayor edad(91). Suelen presentar marcadores cromogranina A y sinaptofisina en más del 50% de las células. Las células tumorales se suelen agrupar en rosetas o con patrón trabecular(92).

En resumen, la clasificación histológica se sustenta en los rasgos fenotípicos del tumor, permitiendo diferenciar tipos tumorales con diferente pronóstico.

Existen tipos histológicos que presentan un comportamiento más favorable como ha demostrado el carcinoma tubular, carcinoma cribiforme, carcinoma mucinoso... y otros que presentan un comportamiento más agresivo como es el carcinoma micropapilar infiltrante, carcinoma inflamatorio, carcinoma metaplásico...(73)

1.1.3.2 Grado diferenciación tumoral.

Actualmente, el grado de diferenciación se evalúa a nivel mundial con la modificación de Elston-Ellis de la clasificación de Bloom y Richardson (también conocida como el sistema de clasificación de Nottingham), que utiliza criterios semicuantitativos, mejorando la reproductividad y la objetividad de escalas anteriores(93).

La clasificación del grado de diferenciación es un factor pronóstico importante y es un componente esencial para la toma de decisiones clínicas (94,95).

Se ha demostrado una correlación entre el grado diferenciación tumoral y una peor supervivencia en pacientes con grado 3 frente a grado 1: un grado alto se asocia a un peor pronóstico mientras que un grado bajo se relaciona con menor riesgo de recurrencia(96,97).

El grado de diferenciación tumoral representa las similitudes que pueden tener las células tumorales con las células del parénquima mamario. Este se compone de tres características morfológicas básicas de la célula tumoral que se evalúa y adquiere una puntuación del 1-3,

produciendo un sumatorio que proporciona una puntuación que permite la asignación del grado(98).

Los ítems evaluados por esta clasificación se corresponden a(93):

- **Formación de túbulos/glándulas:** se clasifica según el porcentaje de espacios acinares tubulares o glandulares (> 75 % puntuación 1, 10–75 % puntuación 2, < 10 % puntuación 3).
- **Pleomorfismo nuclear:** describe el tamaño, el grado de variación y la forma del núcleo de las células tumorales. Para llevar a cabo la evaluación del pleomorfismo nuclear se debe seleccionar el área donde se encuentre la menor diferenciación nuclear. Para ello, se debe evaluar la regularidad del tamaño nuclear y compararlo con la forma de las células epiteliales normales del tejido circundante.
 - Puntuación 1: dentro de este grupo se encuentran células tumorales que son semejantes en tamaño a las células epiteliales normales del parénquima mamario, es decir, tienen un escaso pleomorfismo y cuyos nucléolos y patrón de cromatina presentan alteraciones mínimas.
 - Puntuación 2: estaría representado por células tumorales con núcleos que presentan un tamaño mayor, entre 1,5-2 veces el tamaño de las células epiteliales mamarias, además, los nucleolos son discretos al igual que en el grupo anterior.
 - Puntuación 3: las células tumorales que corresponden a una puntuación 3, presentan núcleos al menos el doble de tamaño, mostrando nucleolos prominentes.
- **Índice mitótico:** su valoración debe realizarse en la zona más periférica del tumor y donde se encuentren las áreas más sólidas, debido a que son las áreas con mayor proliferación tumoral. La puntuación se basa en el número de mitosis y los umbrales del recuento mitótico dependen del área del campo y del diámetro del mismo.

Los valores obtenidos tras la evaluación de la formación de túbulos/glándulas, pleomorfismo nuclear e índice mitótico nos proporcionan un sumatorio con una puntuación entre 3 y 9(99):

- Puntuaciones 3-5: Tumores grado 1 (bien diferenciado).
- Puntuaciones 6-7: Tumores grado 2 (moderadamente diferenciados).
- Puntuaciones 8-9: Tumores grado 3 (poco diferenciados).

1.1.3.3 Invasión linfovascular peritumoral.

La invasión linfovascular es un factor de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama relacionado con una mayor recurrencia local, un menor intervalo libre de enfermedad y una menor supervivencia global(100).

Además, la invasión linfática es el principal factor de riesgo para la afectación ganglionar axilar que es uno de los predictores pronósticos más importantes en el cáncer de mama(101).

1.1.3.4 Expresión de receptores hormonales (RH).

La expresión de receptores de estrógenos (RE) se objetiva aproximadamente en el 75% de los casos de cáncer de mama y se asocia en un 70% a la expresión conjunta de receptores de progesterona (RP). Menos del 5% de los casos expresa receptores de progesterona positivos y de estrógenos negativos. Diferentes estudios sugieren que la supervivencia global de las pacientes, supervivencia libre de progresión e incluso el tiempo hasta el fracaso del tratamiento se relacionan con la positividad de RE y RP (70).

Los tumores con RE positivos suelen presentar una mayor diferenciación histológica y no suelen relacionarse con mutaciones, pérdida o amplificación de genes como la pérdida de TP53(102). Sin embargo, la presencia de RP parece ser un factor pronóstico e independiente de los RE(103). Los tumores que no expresan RP se relacionan con peor supervivencia global y supervivencia libre de progresión, es decir, con un peor pronóstico, aunque sobreexpresen RE(104)

Con respecto a la diseminación metastásica se ha visto que el estado de los receptores también influye en las localizaciones de propagación de la enfermedad. Los tumores con RE positivos suelen desarrollar metástasis con mayor frecuencia en hueso, tejidos blandos y aparato reproductor. Sin embargo, los tumores con RE negativo suelen presentar metástasis a nivel de cerebro e hígado(105,106).

En general, la expresión de receptores hormonales en el cáncer de mama se asocia a mejor pronóstico con un patrón de recurrencia más favorable con respecto a tumores que no sobreexpresan receptores hormonales(70).

1.1.3.5 Sobreexpresión de HER 2.

Entre 15-30% de los cánceres de mama presentan amplificación de HER2. Se asocia a un peor pronóstico, aunque es un factor predictivo de respuesta a diferentes fármacos como son trastuzumab (TTZ), pertuzumab (PTZ), lapatinib y trastuzumab emtansina (TDM1) (70).

1.1.3.6 Índice de proliferación.

Ki 67 es una proteína que se utiliza como biomarcador pronóstico y predictivo en diferentes tipos de tumores(70). En el cáncer de mama, el Ki67 es utilizado ampliamente ya no solo como factor pronóstico y predictivo, sino que junto como los RH y el estado del HER-2 sirve para la clasificación de los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama (107).

El valor pronóstico de Ki67 puede utilizarse de manera independiente o combinado con otros parámetros. Respecto al valor predictivo en pacientes que han sido tratadas con quimioterapia neoadyuvante, se ha objetivado que pacientes con un elevado porcentaje de Ki67 presenta una mayor respuesta completa patológica, pero con índices de progresión superiores, por lo que puede ser utilizado como predictor independiente (108).

1.1.3.7 Otros factores pronósticos y predictivos.

- **Edad.**

La edad tiene un impacto en el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama(109). Las pacientes más jóvenes que han sido diagnosticadas de cáncer de mama en edades inferiores a los 35 años, se ha objetivado que presentan una menor supervivencia global y supervivencia libre de progresión, debido a que estas pacientes suelen tener tumores en estadio más avanzado con subtipos moleculares más agresivos como puede ser el triple negativo(110,111).

- **Raza.**

Existen diferencias en cuanto al pronóstico según la raza y etnia de la paciente; a pesar de las discrepancias que podrían hallarse a nivel socio-económico, se ha objetivado que estas diferencias pronósticas se asocian a una biología tumoral con mayor agresividad en pacientes afroamericanas(112,113). También, un estudio retrospectivo que incluyó a 280.000 mujeres con cáncer de mama no metastásico que habían recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, demostró que las pacientes afroamericanas presentaban un menor porcentaje de respuesta completa patológica(114).

- **Hábito tabáquico.**

El hábito tabáquico está relacionado como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, el estudio del hábito tabáquico como factor pronóstico/ predictivo está menos desarrollado; varios estudios han relacionado el hábito tabáquico antes del diagnóstico con una menor supervivencia global en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, esto puede ser

derivado de un mayor número de comorbilidades que presentan las pacientes fumadoras como son las enfermedades cardiacas, respiratorias...(115)

- **Características mamográficas.**

Pacientes con cáncer de mama diagnosticado mediante pruebas de screening presentan un pronóstico más favorables que los detectados mediante exploración o síntomas, esto se debe a que los tumores detectados mediante pruebas de detección precoz presentan un menor tamaño y no suelen presentar afectación ganglionar(116,117).

La densidad mamaria si presenta un valor importante como factor de riesgo como se ha comentado en el apartado de factores de riesgo pero hasta el momento no se ha objetivado su asociación como factor pronóstico(118).

Tanto la multifocalidad como la multicentralidad, en el momento actual presentan controversias para su aceptación como factor pronóstico, por lo que estos datos pueden influir en la decisión terapéutica pero no por sí solos, sino asociados a otras características tumorales(119).

- **Estadificación tumoral.**

Uno de los factores pronósticos con mayor relevancia es el estadio TNM basándose en el tamaño tumoral, número de ganglios afectos y la presencia de enfermedad metastásica a distancia.

En el estudio de cohortes de validación del sistema de estadificación de la octava edición del AJCC, las tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años según el estadio clínico fueron para la enfermedad en estadio I, del 98- 100%; para la enfermedad en estadio II, del 85-98%; y para la enfermedad en estadio III, aproximadamente del 70-95%. El tamaño del tumor primario está muy relacionado con la probabilidad de supervivencia a los 5 años: 91% para T>2cm, 80% para T 2-5cm y 63% para T >5 cm (69).

A su vez, el tamaño tumoral suele estar relacionado con la afectación ganglionar, aunque son dos factores pronósticos independientes(120).

La afectación metastásica axilar en forma de macrometástasis es un factor pronóstico independiente y bien establecido, sin embargo, el significado de la afectación ganglionar en forma de micrometástasis o células tumorales aisladas no está tan bien estipulado. Los últimos estudios sugieren que las pacientes que presentan micrometástasis en los ganglios linfáticos tienen peor pronóstico en relación con las pacientes con ganglios axilares negativos, en cambio, no se ha objetivado que las células tumorales aisladas influyan en el pronóstico (121,122).

- **Linfocitos infiltrantes de tumores (TILS).**

Un incremento de TILS en determinados subtipos moleculares como son HER-2 puro y tumores triple negativo se ha relacionado con un beneficio en la supervivencia. Por el contrario, se ha demostrado que los linfocitos infiltrantes de tumores son un factor de pronóstico adverso para la supervivencia en el cáncer de mama luminal-HER-2 negativo, por lo que, estos datos sugieren que este subtipo molecular podría presentar un ambiente inmunogénico diferente (123).

- **Expresión genética.**

Los cánceres de mama presentan diferentes patrones de expresión genética, debido a esto, se realiza la distinción en diferentes subtipos tumorales con pronósticos diferentes. Los subtipos luminal A y B presentan pronósticos más favorables, sin embargo, la enfermedad triple negativo y HER-2+ pura tiene peor pronóstico(70,124).

- **Sistema activador del plasminógeno uroquinasa.**

El activador del plasminógeno uroquinasa puede considerarse un factor pronóstico y predictivo en el cáncer de mama precoz. Se ha objetivado que puede servir como factor predictivo debido a que niveles elevados puede ayudar a seleccionar a las pacientes que se beneficiarán del tratamiento con quimioterapia (QT). Además, niveles bajos supone una supervivencia más elevada a los 10 años(70).

- **TP53.**

La mutación de TP53 se puede objetivar hasta en un 50% de los diagnósticos de cáncer de mama, relacionándose en la mayoría de los casos con subtipos moleculares más agresivos como triple negativo o HER-2 puro, también se asocia a tumores con un Ki67 más elevado o a mutaciones BRCA, por lo que en la mayoría de los casos proporciona un peor pronóstico(44).

A pesar de ello, actualmente en la práctica clínica habitual, la mutación de TP53 no se considera un marcador pronóstico/predictivo independiente de cáncer de mama(125).

- **Células tumorales diseminadas y circulantes.**

Tanto en enfermedad precoz como en enfermedad avanzada y metastásica se ha objetivado que las células tumorales circundantes se consideran un factor de mal pronóstico con disminución de la supervivencia global(126,127).

Tabla 2: Factores pronósticos y predictivos.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS	
Clasificación histológica.	Hábito tabáquico.
Grado histológico.	Características mamográficas.
Invasión linfovascular.	Estadio tumoral.
Receptores Hormonales.	Linfocitos infiltrantes de tumores.
Factor de crecimiento.	Expresión genética.
Índice de proliferación.	Sistema activador del plasminógeno uroquinasa 3.
Edad.	TP 53.
Raza.	Células tumorales circundantes.

1.2 CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA SUBROGADA.

1.2.1 Bases de su desarrollo.

La biología molecular del cáncer de mama se ha visto muy favorecida por el uso de perfiles de expresión genética, que pueden proporcionar información predictiva y pronóstica sobre el comportamiento tumoral(128).

Con la llegada de los marcadores moleculares, la caracterización molecular en subtipos intrínsecos se ha vuelto factible. A menudo, debido a la tecnología complicada y costosa requerida, la inmunohistoquímica se utiliza para la clasificación patológica subrogada de los subtipos intrínsecos(129).

En el año 2000, Perou et al.(130), analizaron la expresión de genes de microarrays de ácido desoxirribonucleico (ADN), agrupándolos en función de los diferentes genes expresados, seleccionando distintos subtipos intrínsecos, que sirvieron para clasificación molecular del cáncer de mama. Todo esto dio lugar a la identificación de 5 subtipos, divididos según la expresión de RE: Dos subtipos con presencia de RE positivos (luminal A y luminal B) y tres subtipos que presentaban RE negativos (Her2-enriched, basal-like y Claudin-low). Esto supuso una revolución en cuanto al tratamiento y el comienzo de las terapias personalizadas.

Investigaciones posteriores han confirmado que cada subtipo molecular presenta unas características propias en cuanto al pronóstico y la evolución clínica. Por lo que, se han incorporado diferentes clasificaciones subrogadas fundadas en los diversos valores de los biomarcadores inmunohistoquímicos que se utilizan normalmente en la práctica clínica habitual

(RE, RP, HER2 y Ki67) incorporando en algunas de ellas el grado de diferenciación tumoral, con la finalidad de dirigir el objetivo de las decisiones terapéuticas y acercarse lo máximo posible a la clasificación molecular(131).

En 2007, en las investigaciones realizadas por Herschkowitz et al.(132), que analizaba perfiles de expresión genética en modelos murinos se describió un nuevo posible subgrupo (Claudin-Low) dentro de los cánceres de mama triple negativo, que se identificaba por una baja expresión de moléculas de adhesión.

En la Conferencia Sant Gallen del año 2011(133), se aceptó un nuevo enfoque de la clasificación con fines prácticos basándose en diferentes criterios clínico-patológicos (receptores hormonales, HER-2, Ki67) y dejando en un segundo plano los criterios de matriz de expresión genética, identificando subtipos biológicos dentro del espectro del cáncer de mama.

En el Consenso St. Gallen 2013(131), se planteó el nivel de expresión de los RP como marcador para clasificar los tumores en luminal A o luminal B. Además, se tuvo en cuenta el valor que expresaban de Ki67, por lo que los tumores que presentaban RP <20% y/o un Ki67 \geq 20%, se consideraban tumores luminal B.

En 2014, Maisonneave et al.(134), realiza una nueva distinción al proponer que el valor de los RP es significativo en los tumores que presentan valores intermedios del porcentaje de Ki67, por lo que fijaron un nuevo valor para Ki67 (14-20%). Este cambio pretendía mejorar la clasificación en cuanto al pronóstico de este tipo de pacientes.

En Sant Gallen 2015(135), se perfeccionó la clasificación anteriormente expuesta diferenciando los tumores con receptores hormonales positivos según si presentaban una alta expresión del receptor y/o un índice de proliferación bajo-intermedio (subtipo luminal A). Por el contrario, si presentaba una baja expresión del receptor y/o un índice de proliferación alto-intermedio se define como luminal B. Además, se completó la clasificación de los tumores triple negativo y HER-2 puro.

Posteriormente, en el Congreso de St. Gallen 2017(136), se incorporó el grado de diferenciación a la clasificación para constituir los diferentes subtipos. Además, se dio un peso importante a las plataformas multigénicas, considerando su utilización en determinados casos intermedios en los cuales existan dudas.

Lundgren et al.(137), en el año 2019, basándose en el Congreso St.Gallen 2017, planteó una nueva clasificación incorporando el grado histológico. En esta nueva subclasificación los tumores

grado 1 eran clasificados como luminal A-like y los tumores grado 3 como luminal B-like. Sin embargo, en aquellos que presentaban un grado intermedio (grado 2), su división dependía de los valores de Ki67 y del RP.

Ese mismo año, el Consenso St. Gallen 2019, no se centra en la determinación y modificación de la clasificación subrogada, sin embargo, las plataformas multigen adquirieron una mayor relevancia (138).

El Congreso de St. Gallen de 2021 se centró en las diferentes características para distinguir entre los tumores luminales. Pero esta nueva clasificación dejaba un gran grupo compuesto de tumores intermedios en los que se recomienda el uso de las plataformas multigénicas(139).

Como se contempla en los anteriores consensos, las pacientes con tumores luminal son las que presentan una mayor dificultad e incerteza en su clasificación, y por consiguiente, en el tratamiento óptimo que puede mejor adaptarse el subtipo concreto de enfermedad, debido a que el objetivo primordial es evitar tratamientos excesivos o insuficientes(135).

Tabla 3: Evolución de la clasificación clinicopatológica subrogada.

DEFINICIÓN CLINICOPATOLÓGICA SUBROGADA	CARACTERÍSTICAS
St. Gallen 2011(133)	
Luminal A.	RE y/o RP +; HER-2 -; Ki67 bajo (<14%).
Luminal B (HER2 negativo).	RE y/o RP +; HER-2 -; Ki67 alto.
Luminal B (HER2 positivo).	RE y/o RP +; HER-2 +; Cualquier Ki67.
St. Gallen 2013(131)	
Luminal A-like.	RE + y RP \geq 20%; Ki67 bajo (< 20%); HER-2 -.
Luminal B-like (HER 2 negativo).	RE +; HER 2 -; Ki67 alto (\geq 20%) y/o RP < 20%.
Luminal B-like (HER2 positivo).	RE +; HER-2 +; cualquier Ki67; cualquier RP.
Maisonneuve 2014/St Gallen 2015(134,135)	
Luminal A.	RE +; HER-2 -; Ki67<14% y/o Ki67 14%-19% y RP \geq 20%.
Luminal B (HER-2 -).	RE +; HER-2 -; Ki 67 \geq 20% y/o ki67 14%-19% y RP <20%.

St. Gallen 2017 (136)	
Luminal A-like.	RE/RP alto, Ki67 claramente bajo, G1.
Intermedio.	Persisten las incertidumbres sobre el riesgo y el grado.
Luminal B-like.	RE/RP más bajo, Ki67 claramente alto, G3.
Clasificación basada en el Grado(137)	
Luminal A-like.	G1. G2 con Ki67 < 14%. G2 con Ki67 entre 14-19 y PR≥20%.
Luminal B-like.	G3. G2 con Ki67 ≥20%. G2 con Ki67 entre 14-19 y RP < 20%.
St. Gallen 2021(139)	
Luminal A-like.	RE/RP positivo Ki67≤5%.
Intermedio.	Las características no permiten clasificar.
Luminal B-like.	RE/RP positivo, Ki67 ≥ 30%.

1.2.2 Relevancia clínica práctica.

Desde la existencia de los diferentes subtipos intrínsecos, el objetivo ha sido su integración en la práctica clínica a través de biomarcadores obtenidos a partir de tinciones inmunohistoquímicas, que permiten realizar una clasificación patológica subrogada. Dicha clasificación pretende presentar una buena correlación con la clasificación molecular que se determina por la expresión génica(137).

En la práctica clínica habitual, la importancia no reside fundamentalmente en la clasificación de los diferentes subtipos intrínsecos, sino que la mayoría del peso se centra en determinar a las pacientes que se beneficiaran de los tratamientos personalizados.

La determinación e indicación de terapia adyuvante, en relación con el cáncer de mama localizado o localmente avanzado, se fundamenta en factores pronósticos del riesgo de recidiva y factores predictivos de respuesta al tratamiento. Hasta el momento, los criterios utilizados para seleccionar a las pacientes que se beneficiarían de tratamiento con quimioterapia/hormonoterapia u otros tratamientos adyuvantes eran clínico-patológicos como la edad, el tamaño tumoral, afectación ganglionar, índice de proliferación, receptores

hormonales... Pero, se deben tener en cuenta otros factores como son el riesgo de presentar toxicidades agudas y crónicas a estos tratamientos y el beneficio que puede suponer a estas pacientes(139).

Sin embargo, debido a los últimos avances tecnológicos de la biología molecular, se ha experimentado una trascendental transformación en la manera de interpretar y clasificar el cáncer de mama y su heterogeneidad intrínseca. En la actualidad, existen nuevas técnicas implantadas de DNA microarray, que gracias a su desarrollo permiten precisar qué tumores según su expresión genética serán más quimiosensibles y se beneficiarán más de determinados tratamientos(140).

Se han elaborado plataformas genómicas para prever la respuesta a los diferentes tratamientos. Entre ellas, las más destacadas a nivel nacional e internacional son MammPrint y Oncotype DX, ya que han sido las más validadas, incluso con la realización de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados (TAILOR x y MINDACT). Otras firmas genéticas de menor importancia son PAM50 Prosigna (NanoString), Rotterdam Signature test, Breast Cancer Gene Expression, EndoPredict (MyriadGenetics)(141).

1.2.3 Perfiles moleculares.

Podemos encontrar cuatro principales perfiles moleculares de cáncer de mama según la expresión genética de los mismos. Estas características moleculares juegan un papel importante con implicaciones terapéuticas y pronósticas.

1.2.3.1 Luminal.

Constituye alrededor del 75-80% de los cánceres de mama, por lo que se considera el subtipo más frecuente(142). En ellos, se objetiva una elevada expresión de citoqueratina 8 y 18. Para este grupo se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos para conseguir un mejor y óptimo manejo de las pacientes. Se pueden subclasificar en dos subtipos:

- **Luminal A.**

Son los más frecuentes y constituyen entre el 50-60% de los tumores luminales. Según la última actualización el perfil inmunohistoquímico de este subtipo debe presentar positividad en RE, expresión de RP mayor o igual al 20% y el Ki67 debe ser inferior al 20%.(142) Además, este tipo de tumores presentan una alta expresión de citoqueratinas 7,8,18 y 19 en las células epiteliales.

Suele incluir variantes de bajo grado histológico como pueden ser carcinoma tubular, carcinoma cribiforme, carcinoma mucinoso, carcinoma ductal infiltrante de tipo no específico de bajo grado...(143)

El subtipo luminal A se asocia a un pronóstico más favorable con una menor afectación ganglionar, menor incidencia de recaídas y una mayor supervivencia(144).

La localización más frecuente de recaída es ósea, con menor incidencia a nivel visceral y a nivel del sistema nervioso central. Además, estas pacientes tras la recaída presentan mayor supervivencia que otros subtipos(145).

Según las guías ESMO(Sociedad Europea de Oncología Médica)(9) y NCCN(National Comprehensive Cancer Network)(68), para establecer qué pacientes se beneficiarán del tratamiento con quimioterapia se recomienda el uso de plataformas genéticas.

- **Luminal B.**

Este subtipo constituye entre un 10-20% de los tumores luminales. A su vez, se puede clasificar inmunofenotípicamente en **luminal B (HER -)**: RE+, RP - o +, HER2- ($\leq 10\%$) y Ki-67 elevado ($\geq 20\%$) o **luminal B (HER-2+)**: RE+, HER2+ ($> 10\%$) y cualquier nivel de RP y Ki67(142). Suelen expresar citoqueratinas de bajo peso molecular en las células epiteliales. Generalmente, presenta un grado de diferenciación moderado y los subtipos histológicos más frecuentes son el carcinoma ductal infiltrante de tipo no especial, el carcinoma micropapilar, el carcinoma pleomórfico(146)...

Respecto al aspecto molecular, una de las principales diferencias entre los dos subgrupos luminal es una mayor expresión de genes relacionados con la proliferación celular, como el elemento sensible a nucleasas proteína de unión 1(NSEP1), ciclina E1 (CCNE1) y la activación de ciertas vías alternativas de factores de crecimiento, como fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y protooncogén sarcoma (Src) en los tumores de mama luminal B (147).

En comparación con el subtipo luminal A, presentan una probabilidad mayor de recurrencia regional y un peor pronóstico. En este subtipo se ha objetivado una mayor incidencia de recidivas a nivel visceral con una peor supervivencia desde la recidiva(148).

1.2.3.2 HER -2 +.

Constituye entre el 15-20% de los cánceres de mama(142). Se caracterizan por presentar una alta expresión de HER-2 (>10%), con receptores hormonales negativos y suelen presentar un Ki67 elevado(146).

Debido a la amplificación y la elevada expresión de la proteína HER-2, este tipo de tumores se ha relacionado con un mayor grado histológico y con una supervivencia más corta y un peor pronóstico(148).

1.2.3.2.1 Low HER-2.

La sobreexpresión de HER-2 forma parte de un subtipo molecular específico con un comportamiento agresivo que hasta la aparición de la terapia anti-HER-2 presentaba un pronóstico más desfavorable(149). Actualmente, se ha realizado una subclasificación de la sobreexpresión de HER-2, creando un nuevo grupo denominado “Low HER-2”, que incluye pacientes con positividad baja para la tinción de inmunohistoquímica de membrana baja IHC +1 y pacientes con IHC +2 con posterior resultado de la hibridación in situ fluorescente (FISH) negativo(150).

El cáncer de mama Low HER-2 se objetiva con mayor frecuencia en pacientes con RH positivos en comparación de aquellas pacientes con negatividad para los mismos, además, las tasas de Low HER-2 aumentan paralelamente con el incremento del porcentaje de la expresión de receptores hormonales(151).

Actualmente, se tiene poco conocimiento sobre el cáncer de mama HER-2 Low. Aunque, en diversos estudios se ha publicado sobre la posible influencia del Low HER-2 sobre el pronóstico y la respuesta al tratamiento neoadyuvante, sin embargo, actualmente todavía no se ha llegado a un consenso(152).

En el estudio realizado por Reinert et al.(153), un estudio retrospectivo que incluyó a 331 pacientes en el cual no se objetivó diferencias significativas ($p=0,35$) en la respuesta completa patológica (pRC) entre las pacientes con RH + con HER-2 0 (8%) vs Low HER (13%).

Sin embargo, Denkert et al.(154), realizaron un análisis combinado de datos evaluando 2310 pacientes con tratamiento neoadyuvante pertenecientes a 4 ensayos clínicos, objetivándose que, pacientes con RH + y Low HER-2 (17,5%) presentaban una peor pRC que las pacientes con HER-2 0 (23,6%) ($p < 0,024$).

Por el momento, si este grupo está relacionado con pRC o la supervivencia es una pregunta sin resolver; por lo que es importante continuar estudiando esta línea y así obtener respuestas futuras sobre la biología tumoral, manejo clínico y respuesta a tratamientos(155).

1.2.3.3 Triple Negativo.

Este grupo está formado aproximadamente por un 10-15% de los tumores de mama. Expresan <1% de receptores hormonales y presentan HER-2 no amplificado(142).

Además, son tumores con índice de Ki67 elevado, siendo en la mayoría de los casos mayor del 30%. Suelen incluir otras variables histológicas como variante medular, metaplásico o carcinoma apocrino(145).

Respecto a la agresividad tumoral es mayor, teniendo unos resultados iniciales de respuesta a la quimioterapia favorables pero con una alta tasa de recaída precoz y supervivencias menores(156).

Tabla 4: Subtipos moleculares.

SUBTIPO	%	RE	RP	Ki67	HER	PERFIL GENÉTICO	HALLAZGOS MOLECULARES	SUBTIPOS HISTOLÓGICOS
Luminal A	50-60%	+	≥20%	<20%	-	Alta expresión de genes epiteliales luminales y genes relacionados con RE.	Mutaciones en PIK3CA, MAPK3K1 y GATA3; amplificación de CCDN1; No activación de vías PI3K	Ca.tubular; bajo grado de ca. ductal infiltrante de tipo no específico, ca. lobulillar infiltrante
Luminal B	10-20%	+	+/-	≥20%	+/-	Menor expresión del epitelio luminal y genes relacionados con RE, pero mayor nivel de proliferación y genes relacionados con HER-2 que luminal A	Similar al luminal A, pero con una mayor prevalencia de inactivación de las vías TP53 y RB, así como de transcripción relacionada con MYC y FOXM1.	Ca.ductal infiltrante de tipo no específico, ca. micropapilar, ca.lobulillar infiltrante pleomórfico.

HER 2	15-20%	-	-	Indiferente (alto)	+	Alta expresión de genes relacionados con HER2; baja expresión de genes relacionados con RE.	Ampliación de HER-2.	Alto grado de ca. ductal infiltrante de tipo no específico, ca. lobulillar infiltrante pleomórfico.
TN	10-15%	-	-	Indiferente (alto)	-	Baja expresión de Genes relacionados con HER-2 y RE.	Mutaciones en TP53; pérdidas en RB1 y BRCA1; amplificación de MYC; alta activación de la vía PI3K/AKT.	Alto grado de ca. ductal infiltrante de tipo no específico, ca. metaplásico, ca. medular, ca. adenoide cístico.

PIK3CA: Subunidad catalítica alfa de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa; MAPK3K1: proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógenos; GATA 3: binding protein 3 to DNA sequence; CCDN1: Gen de la Proteína Ciclina CD1; PI3K: fosfatidilinositol- 3-quinasa; RB: proteína de retinoblastoma; MYC: myelocytomatosis viral oncogene homolog; FOXM1:

Adaptación Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. Adv Anat Pathol. 2020 Jan 1;27(1):27–35.

1.3 TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA (TSP).

1.3.1 Conceptos básicos.

El cáncer de mama, aunque se diagnostique en estadios precoces (Estadio I-II), se considera una enfermedad sistémica debido a que, hasta aproximadamente en un 30%, presenta micrometástasis al diagnóstico, siendo estas más frecuentes cuanto mayor es el tamaño tumoral y cuando existe afectación ganglionar axilar. Por tanto, un alto porcentaje de tumores de mama, ya sean localizados o localmente avanzados serán candidatos a recibir tratamiento sistémico complementario a los tratamientos locales para disminuir el riesgo de recidiva local y a distancia(68).

El tratamiento sistémico administrado puede llevarse a cabo mediante dos modalidades: anterior al tratamiento local como TSP (tratamiento neoadyuvante) -en el cual se centra este trabajo- o posterior a la misma (tratamiento adyuvante).

En un principio, el tratamiento neoadyuvante se centró en tumores de mama en estadios localmente avanzados y/o que se consideraban inoperables. Actualmente, el papel que juega la

quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama en estadio precoz está en auge, siendo objeto de numerosos estudios(157).

La quimioterapia administrada de manera neoadyuvante en el cáncer de mama presenta varios objetivos, no solamente disminuir el riesgo de enfermedad a distancia, sino que permite la reducción de la enfermedad a nivel mamario y/o de los ganglios axilares y proporciona información que puede servir de utilidad para la administración posterior de tratamiento adyuvante(158).

Aunque se formuló en un principio la hipótesis de que la supervivencia general podría aumentar con la administración de tratamiento neoadyuvante, debido a que el inicio de la terapia sistémica se realiza más precozmente en pacientes que presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad a distancia, ensayos aleatorios han demostrado una mortalidad similar en pacientes tratadas con tratamiento neoadyuvante en relación con las pacientes que han recibido terapias sistémicas adyuvantes(159). Un metaanálisis basado en datos de 4756 mujeres de 10 ensayos clínicos no detectó diferencias significativas entre la quimioterapia neoadyuvante y la quimioterapia adyuvante en el riesgo de recurrencia a distancia y/o mortalidad por cáncer de mama, sin embargo, el uso de quimioterapia neoadyuvante se asoció con mayor frecuencia a la realización de cirugía conservadora de mama (65% frente a un 49%)(159).

La reducción del tamaño tumoral, así como de la afectación ganglionar axilar puede proporcionar la indicación de cirugías menos agresivas, evitando la realización de mastectomías, incrementando un mayor porcentaje de cirugías conservadoras de mama, reduciendo las complicaciones postoperatorias y la posterior reconstrucción mamaria. Incluso, en pacientes candidatas a tratamiento con cirugía conservadora al diagnóstico, también puede proporcionar mejores resultados estéticos. Además, este tipo de tratamientos ayuda a la evaluación de la eficacia a los tratamientos sistémicos, lo que puede servir de utilidad a la hora de proponer diferentes tratamientos adyuvantes a las pacientes(61).

Uno de los factores más importante a evaluar tras el tratamiento sistémico es la presencia/ausencia de carcinoma residual en la pieza quirúrgica, ya que se ha demostrado que es pronóstico de una posible recurrencia futura, sobre todo en tumores con sobreexpresión de HER-2 y triple negativos(160,161).

Las ventajas que conlleva el tratamiento neoadyuvante podrían clasificarse en:

- Conseguir una mejora en las tasas de respuesta patológica y clínica de hasta un 50% y un 60% respectivamente (variando según estadio de la enfermedad, subtipo histológico, molecular...)(162).
- La influencia en la evolución de la enfermedad de la respuesta completa patológica que podría tener valor pronóstico(163).
- Llevar a cabo un mayor número de cirugías conservadoras, reduciendo la realización de mastectomías, así como mejorar la cosmesis en las pacientes que presentan indicación desde un principio de tratamiento con cirugía conservadora(164).
- Demostrar la no inferioridad de la quimioterapia neoadyuvante en relación con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global con respecto a la quimioterapia adyuvante(162) (165).
- Permite el estudio y la identificación de información predictiva, a nivel de la pieza quirúrgica, para el desarrollo de estrategias de tratamiento estandarizadas y apropiadas para mejorar la respuesta y aumentar la supervivencia y el periodo libre de enfermedad de las pacientes(61).

1.3.1.1 Selección del paciente que podría beneficiarse de recibir quimioterapia neoadyuvante.

- **Cáncer de mama localmente avanzado.**

Las pacientes que presentan enfermedad con estadio III, lesiones T3 y T4 (cáncer de mama localmente avanzado), se consideran que se pueden beneficiar de tratamiento con terapia neoadyuvante, ya que la mayoría no son candidatas en un principio a tratamiento con cirugía conservadora y además, presentan un riesgo mayor de recurrencia(68). El objetivo del tratamiento en estas pacientes es intentar proporcionar una respuesta tumoral produciendo una reducción del tamaño tumoral y a la vez que aporte información sobre cómo han afectado esas terapias sistémicas al tumor(61).

- **Cáncer de mama en estadio precoz.**

En las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz (estadio I y II), se recomienda el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante cuando la cirugía conservadora de mama no es posible de realizar debido a la proporción mama-tumor o si por la localización del tumor no es factible un resultado estético adecuado.

La valoración de ciertos factores como son la histología tumoral, el grado, el estadio clínico, la expresión de receptores hormonales (estrógeno, progesterona) y la sobreexpresión de HER-2 del tumor deberían emplearse para la toma de decisiones clínicas sobre la indicación de tratamiento con TSP. No hay evidencia suficiente actualmente para respaldar el uso de otros marcadores inmunohistoquímicos, marcadores morfológicos (como por ejemplo linfocitos infiltrantes de tumores) o perfiles genómicos para guiar una decisión clínica sobre si se debe o no realizar tratamiento neoadyuvante(166).

Hoy en día, el tratamiento neoadyuvante en los tumores de mama en estadio precoz también se recomiendan en tumores T2, e incluso en tumores T1c en pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER-2+(166), debido a que permite valorar la respuesta al tratamiento (respuesta patológica completa) y además podría permitir seleccionar a las pacientes que se beneficiarían de otras terapias sistémicas(167).

- **Cáncer de mama con ganglios positivos.**

Otra recomendación para la realización de tratamiento con neoadyuvancia en el cáncer de mama es la presencia de ganglios axilares clínicamente positivos (cN+), independientemente de las dimensiones que presente el tumor primario(61,68).

Anteriormente, las pacientes que presentaban afectación axilar metastásica hubieran recibido o no tratamiento neoadyuvante, la cirugía a nivel axilar se basaba en la realización de linfadenectomía de los niveles axilares, asociándose a una mayor comorbilidad con una mayor tasa de linfedema, alteraciones de la movilización del miembro superior y otras complicaciones regionales.

Hoy en día, para pacientes con afectación axilar confirmada por biopsia/punción o aquellas que no presentan confirmación histológica, pero tienen una gran sospecha clínica se recomendará la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela, disección ganglionar dirigida, linfadenectomía y/o radioterapia; la realización de un tipo de tratamiento u otro depende del grado de afectación axilar(168).

Si la paciente presenta menos de 3 ganglios axilares positivos o sospechosos se deberá realizar marcaje de los mismos (cN1). Tras la realización del tratamiento neoadyuvante se realizará una reevaluación mediante técnicas de imagen y si, tras esta, no se objetivan ganglios sospechosos (ycN0) se deberá realizar una disección ganglionar dirigida del ganglio previamente marcado. En el caso de realizarse solo la Biopsia Selectiva de Ganglio centinela (BSGC) (sin marcaje de ganglio metastásico), la técnica requiere el uso de un doble trazador y el estudio de, al menos, 3 ganglios

centinelas. Cuando tanto el ganglio marcado como el ganglio centinela son negativos tras la neoadyuvancia (ypN0), se podrá evitar la realización de linfadenectomía axilar. Por el contrario, si se objetiva enfermedad a nivel ganglionar (ganglio centinela y/o ganglio marcado), independientemente de la carga tumoral encontrada, deberá realizarse linfadenectomía axilar. No obstante, para pacientes que presentan factores favorables como son células tumorales aisladas, micrometástasis, pRC a nivel mamario o inmunofenotipo favorable (como luminal A), podría considerarse de manera multidisciplinar evitar la realización de linfadenectomía. Cuando se presenta una enfermedad axilar más avanzada con la afectación de más de 3 ganglios axilares, conglomerado adenopático (N2-N3) y/o sospecha de extensión extracapsular mediante las técnicas de imagen, independientemente de los factores favorables que pudiera presentar la paciente, deberá indicarse la realización de linfadenectomía axilar(168–170).

- **Pacientes en los que no se puede realizar cirugía primaria.**

El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia puede ser una opción en las pacientes que, en el momento diagnóstico, no se pueda realizar un tratamiento primario con cirugía como pacientes anticoaguladas, con tromboembolismo pulmonar reciente, determinadas comorbilidades que aumenten el riesgo anestésico, pacientes diagnosticadas en el embarazo...(166)

1.3.2 Modalidades terapéuticas.

1.3.2.1 Indicaciones de tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama luminal B.

El papel del tratamiento neoadyuvante en pacientes con enfermedad precoz, cuya enfermedad se caracteriza molecularmente por receptores hormonales positivos y no sobreexpresar HER-2, no está claramente definido. En el momento actual, no se ha demostrado evidencia directa con ensayos clínicos aleatorizados en fase III que respalden el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER-2 negativo(166).

Las recomendaciones de quimioterapia neoadyuvante, en lugar de la realización de cirugía primaria, así como los esquemas de tratamiento, las mejores combinaciones y secuenciación de los mismos, se han obtenido a través de los estudios realizados de adyuvancia como el estudio NSABP B18 (uno de los primeros estudios, en el cual no se tenía en cuenta la clasificación molecular tumoral) y otros, donde no se observaron diferencias en supervivencia libre de

enfermedad y supervivencia global en pacientes en estadios II y III que eran aleatorizados a recibir tratamiento neoadyuvante o adyuvante(171).

El estudio NSABP B-27 terminó de sustentar las bases del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, aunque el estado de los receptores hormonales tampoco se tuvo en cuenta en la aleatorización, y se evaluó en el 36,9% de los pacientes. Dicho estudio presentaba como objetivo determinar el efecto del docetaxel tras los ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida en neoadyuvancia sobre la respuesta clínica y patológica, además de evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama quirúrgicos demostrando un aumento significativo de las tasas de respuesta clínica y patológica para las pacientes con cáncer de mama operable(172).

El estudio CTNeoBC presenta como objetivo establecer la asociación entre la respuesta patológica completa y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, concretar la definición de respuesta patológica completa, identificar los subtipos de cáncer de mama en los que la respuesta patológica completa se correlaciona mejor con resultados a largo plazo y evaluar si un aumento en la frecuencia de la respuesta patológica completa entre los grupos de tratamiento predice una mejor supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Como resultados obtuvieron que la asociación entre la pRC y el resultado a largo plazo fue más débil para los tumores con receptores hormonales positivos, de bajo grado, y para los tumores HER-2 positivos y con receptores hormonales positivos. Además, la respuesta patológica completa no fue pronóstica en pacientes con cáncer de mama luminal A o luminal B (165).

Otro estudio, el ACOSOG Z1071 (Alliance), prospectivo multicéntrico que evaluó la cirugía del ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos entre 2009 y 2011, incluyó los diferentes tipos de patrones moleculares. Junto a otros estudios realizados posteriormente, la tasa de pRC ganglionar fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad triple negativo y HER-2 positiva (49,4% y 64,7%, respectivamente) que en aquellos con enfermedad con receptor hormonal positivo y HER-2 negativo (21,1%; $P < 0,0001$). Aunque, las tasas de respuesta a nivel ganglionar en las pacientes con receptores hormonales positivos y HER-2 negativo son relativamente más bajas que en otros subtipos moleculares, esta se puede observar en aproximadamente uno de cada cinco pacientes, por lo que son datos alentadores para continuar considerando otras opciones terapéuticas(162,173).

En este contexto, en diferentes guías clínicas, su indicación principalmente se limita a tumores luminal B en estadio inicial o localmente avanzados para reducir el impacto de la cirugía, tratar

las posibles micrometástasis y/o evaluar in vivo la respuesta biológica a la quimioterapia debido a que, en este tipo de tumores, la respuesta que se objetiva es menor, con una escasa pRC en la pieza quirúrgica. Una de las ventajas a remarcar del tratamiento neoadyuvante en estos tumores es que suele producir una disminución del tamaño tumoral, lo suficientemente extenso para permitir cirugías menos mutilantes con preservación de la mama(174).

Se ha objetivado que datos como la edad de la paciente, comorbilidades, características del tumor, grado de diferenciación tumoral, intensidad de expresión de receptores hormonales, índices de proliferación como Ki67 pueden ayudar a la toma de decisiones en este subtipo molecular(175).

Respecto a la modalidad de tratamiento neoadyuvante que reciben las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos sin sobreexpresión de HER-2 que son candidatas a tratamiento neoadyuvante, en un alto porcentaje de los casos, se basa en quimioterapia, quedando en un segundo lugar la terapia endocrina neoadyuvante. Esto es debido a que la quimioterapia se asocia a una mayor tasa de respuesta con periodos de tratamiento menos prolongados en comparación con la terapia endocrina, por lo que su indicación queda relegada en la mayoría de los casos a pacientes postmenopáusicas que presentan comorbilidades, en las que no se puede realizar cirugía, o para aumentar las probabilidades de control regional. Sin embargo, para pacientes premenopáusicas con enfermedad en estadios precoces el tratamiento con terapia endocrina neoadyuvante no está indicado de rutina fuera de ensayos clínicos(166).

1.3.2.1.1 Esquemas de tratamiento neoadyuvante en enfermedad con receptores hormonales positivos y HER-2 negativos.

Los regímenes utilizados en el entorno adyuvante también juegan un papel como tratamiento neoadyuvante. Los esquemas de tratamiento más empleados en enfermedad con receptores hormonales positivos y HER-2 negativo incluyen:

- Tratamientos basados en antraciclinas, (como doxorrubicina) y ciclofosfamida , seguidos o precedidos por un taxano (paclitaxel o docetaxel).
- Esquemas que no incluyen antraciclinas.

Los esquemas de tratamiento neoadyuvante más aceptados actualmente son los de antraciclinas y taxanos durante seis meses previos a la cirugía(9).

- **Antraciclinas.**

Como anteriormente se ha descrito, uno de los objetivos del tratamiento neoadyuvante es proporcionar una terapia "adyuvante" sistémica eficaz, por lo que, en pacientes HER-2 negativos el tratamiento neoadyuvante se suele basar en antraciclinas, componiéndose de cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida cada 21 días, seguidos de paclitaxel administrado semanalmente durante 12 semanas(61).

En el metaanálisis realizado por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, se compararon ensayos individuales que demostraron el beneficio en los regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas sobre ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo(176).

En el momento actual, el tratamiento neoadyuvante con antraciclinas cada dos semanas (dosis densas), seguido de taxanos se considera la primera opción en pacientes menores de 65 años, y se individualizará las pacientes que presenten una edad comprendida entre 65 y 70 años(177).

Una pauta de tratamiento neoadyuvante sin la inclusión de antraciclinas puede ser considerada como una alternativa terapéutica; en este supuesto se incluyen pacientes con edad avanzada, patología cardíaca y que presenten factores de riesgo cardiovascular (como puede ser hipertensión arterial, diabetes mellitus) o pacientes que no acepten el tratamiento con antraciclinas por sus efectos secundarios(174).

- **Taxanos.**

Múltiples estudios han demostrado que en el tratamiento neoadyuvante, la introducción de taxanos a un régimen basado en antraciclina, ya sea de forma simultánea o secuencial, se asocia con mayores tasas de respuesta(178).

En la mayoría de las guías clínicas, el taxano de elección suele ser el paclitaxel, siendo una alternativa el tratamiento con docetaxel. El nabpaclitaxel (paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas), demostró en el ensayo clínico GeparSepto que mejoraba tanto la supervivencia libre de enfermedad como la pRC si se comparaba con el tratamiento estándar con paclitaxel, con una mayor toxicidad, sobre todo neuropática(179), por lo que, hoy en día, el estándar de tratamiento sigue siendo el paclitaxel(61).

Tabla 5: Regímenes tratamiento Neoadyuvante.

ESQUEMA TRATAMIENTO	FÁRMACOS Y DOSIS	FRECUENCIA
AC → DOCETAXEL	AC (doxorrubicina 60 mg/m ² + ciclofosfamida 600 mg/m ²) Docetaxel 100 mg/m ²	Cada 21 días
AC → PACLITAXEL	AC (doxorrubicina 60 mg/m ² + ciclofosfamida 600 mg/m ²) Paclitaxel 80 mg/m ² semanal x 12	Cada 21 días Semanal
CMF (600/40/600)	Metotrexato 40 mg/m ² Ciclofosfamida 600 mg/m ² 5-fluorouracilo 600 mg/m ²	Cada 21 días
NAB-PACLITAXEL → EC (Geparsepto)	Nab-paclitaxel 125 mg/m ² semanal x 12 EC (epirrubicina 90 mg/m ² + ciclofosfamida 600 mg/m ²) cada 21 días x 4	Nab-paclitaxel semanal EC cada 21 días

AC: Antraciclina; CMF: Ciclofosfamida, Metotrexato, fluorouracilo; EC: Ensayo clínico.

Adaptación Bellet Ezquerria M, Brunet Vidal J, Campos Alcazar G et al. ICO-ICSPRaxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de mama. Barcelona; 2022.

1.3.2.2 Indicaciones de tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama luminal B HER-2 positivo.

La amplificación del gen que codifica HER-2 se encuentra aproximadamente en un 15-20% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Esta alteración produce la activación constitutiva de vías de señalización que promueven la proliferación celular y la resistencia a señales apoptóticas, aumento de la motilidad celular y neoangiogénesis. Esto conlleva tumores con una biología más agresiva, pero con una mayor sensibilidad a agentes citotóxicos, por lo que se ha objetivado una obtención mayor pRC a los tratamientos neoadyuvantes (180). Además, la adición de agentes que bloquean la activación de estas vías mejora los resultados a estos tratamientos neoadyuvantes obteniendo un aumento considerable de la pRC (180).

Según las recomendaciones que se recogen en diferentes guías clínicas de la SEOM (Sociedad Española de Oncología médica), ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO, NCCN, las pacientes que sobreexpresan HER-2 con tumores \geq cT2 o cN + presentan indicación de

tratamiento neoadyuvante según esquema de antraciclinas y taxanos o no basado en antraciclinas en combinación en ambos casos con trastuzumab. Sin embargo, en las pacientes con enfermedad luminal-HER-2 + con estadios precoces T1a N0 y T1b N0, no está indicado, hasta el momento, de forma rutinaria la quimioterapia neoadyuvante o con agentes anti-HER-2 de manera neoadyuvante si no es participando en ensayos clínicos(23,61,68).

La inclusión de trastuzumab a los esquemas de tratamiento neoadyuvante en enfermedad HER-2 + con receptores hormonales positivos ha mejorado la respuesta que presentaban estas pacientes, presentando una tasa de pRC del 12,6%, y siendo mayor en el subgrupo de pacientes con receptores hormonales negativos y HER-2 + (20,1%).

La tasa de pRC conseguida con el tratamiento en monoterapia de trastuzumab asociado a QT es limitada, dando lugar a la realización de nuevos estudios que contemplaban la adición de otros fármacos anti-HER para conseguir mejores resultados (181).

La combinación de doble terapia anti-HER2 (trastuzumab-pertuzumab), ha demostrado un incremento en las tasas de pRC en comparación con el tratamiento en monoterapia (sólo administración de trastuzumab), convirtiéndose estos dos fármacos en el estándar de tratamiento neoadyuvante para este subtipo tumoral(68).

La administración del tratamiento anti-HER2 en neoadyuvancia, con la combinación dual de estos dos fármacos (trastuzumab-pertuzumab), se basa en tres ensayos clínicos fase II, que evalúan la respuesta a estos tratamientos:

- **Estudio Neosphere.**

Ensayo clínico fase II multicéntrico a nivel internacional, aleatorizado y abierto que evaluaba la eficacia y seguridad de recibir tratamiento con docetaxel + trastuzumab vs docetaxel + pertuzumab vs docetaxel + pertuzumab + trastuzumab o exclusivamente el doble bloqueo sin quimioterapia durante 12 semanas en pacientes con tumores con sobreexpresión de HER-2+ (incluyendo pacientes con receptores hormonales positivos y negativos) y de un tamaño superior a 2cm.

Tras el tratamiento neoadyuvante y la realización de cirugía las pacientes fueron candidatas a recibir tratamiento adyuvante con antraciclinas o antraciclinas y taxanos si no los habían recibido en neoadyuvancia, así como trastuzumab hasta completar un año de tratamiento.

En los resultados obtenidos se objetivó que los pacientes que recibieron pertuzumab y trastuzumab más docetaxel tuvieron una tasa de pRC (ypT0/is) significativamente mejor (49 de

107 pacientes; 45,8 %) en comparación con los pacientes que recibieron trastuzumab más docetaxel (31 de 107; 29,0 %). Además, se evaluó la respuesta a nivel mamario y axilar (ypT0/is pN0) en la cual se objetivó una mejora del 17,8 % a favor de la incorporación de pertuzumab (39,3 % frente a 21,5 %).

También se analizó a las pacientes según la presencia de receptores hormonales, observándose en las pacientes con receptores hormonales y HER-2 positivos, una menor pRC que las pacientes HER-2 puro. En estas pacientes, se observó una pRC de un 20% entre las que recibieron tratamiento según pauta del grupo A, un 26% en el grupo B, un 5,9% en el grupo C y un 17,4% en el grupo D.

Respecto los efectos adversos, la neutropenia y leucopenia grado 3 o superior fueron los efectos adversos más comunes, en proporciones muy similares entre los grupos que tenían incluido terapias citotóxicas en el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, el grupo que se trató con trastuzumab y pertuzumab sin añadir quimioterapia, presentó una menor incidencia de toxicidad aunque con tasas de pRC menores(182).

Un artículo posterior en el que se analizó la supervivencia libre de progresión, la supervivencia libre de enfermedad y la seguridad a los 5 años, no relevó diferencias estadísticamente significativas a largo plazo relacionados con la adición de pertuzumab a trastuzumab y docetaxel aunque los resultados se obtuvieron con fines descriptivos, debido a que el ensayo clínico no presentaba el suficiente poder estadístico para detectar diferencias (183).

Tabla 6: Resumen de resultados Estudio Neosphere.

	Grupo A: trastuzumab + docetaxel (n = 107)	Grupo B: pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 107)	Grupo C: pertuzumab + trastuzumab (n = 108)	Grupo D: pertuzumab + docetaxel (n = 94)
pRC (ypT0/is) %	29 %	45.8 %	16.8%	24%
pRC(ypT0/is ypN0), %	21.5%	39.3%	11.2%	17.7%
pRC y pN+, %	7.5%	6.5%	5.6%	6.3%
pRC y RH+, %	20%	26.0%	5.9%	17.4%
pRC y RH-, %	36.8%	63.2%	27.3%	30.0%

Adaptación tabla Oncosur G. Cáncer de MAMA. 2020 [cited 2023 Nov 4]; Available from: <http://www.grupoaran.com>

- **Estudio Tryphaena.**

Es un ensayo clínico fase II que se llevó a cabo con el objetivo de valorar la seguridad y toxicidad a nivel cardiaco de tres esquemas de tratamiento neoadyuvante basados en trastuzumab más pertuzumab más quimioterapia (con antraciclinas o sin ellas) en cáncer de mama precoz HER-2+ (pacientes con RE + y/o RP – o pacientes con RE- y RP -). En el estudio participaron 225 pacientes que se aleatorizaron a los diferentes grupos de tratamiento recibéndolo durante 18 semanas: FEC (fluorouracilo más epirubicina más ciclofosfamida) + trastuzumab + pertuzumab x 3 seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab x 3; FEC x 3 seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab x 3, o bien una rama sin antraciclinas de TCHP (docetaxel más carboplatino más trastuzumab más pertuzumab) x 6 ciclos. Todas las pacientes recibieron el doble bloqueo anti-HER-2 concomitante con la quimioterapia, excepto en uno de los dos brazos que contenía las antraciclinas y que solo era concomitante con los taxanos. Tras el tratamiento neoadyuvante y la cirugía las pacientes recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab durante un año(184).

Aunque la tasa de respuesta patológica no era el objetivo primario del estudio la pRC en la mama (ypT0/is) fue del 61,6 % con el esquema FEC más pertuzumab más trastuzumab x 3 ciclos seguidos de 3 ciclos de pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (Grupo A), del 57,3 % con el esquema FEC x 3 ciclos seguidos de 3 ciclos de pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (Grupo B), y del 66,2 % con el esquema TCHP x 6 ciclos (Grupo C). La pRC en la mama y los ganglios (ypT0/is ypN0) en este estudio fue del 56,2 % para el grupo A, 54,7 % para el grupo B y del 63,6 % para el grupo C. Cuando se evaluó a las pacientes según la presencia de receptores hormonales, se objetivo que la tasa de pRC fue mayor en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos en comparación con pacientes con tumores con receptores hormonales positivos(184).

Además, en este estudio no se comunicaron nuevas toxicidades ni aumento de las complicaciones generales ni cardiacas ya detectadas previamente(184).

Tabla 7: Resumen de resultados Estudio Tryphaena.

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
	FEC + T + P x 3 Seguido de docetaxel + T + P x 3	FEC x 3 Seguido de docetaxel + T + P x 3	Docetaxel + carboplatino + T + P
RE + y/o RP +	53,4%	46,7%	51,9%
RE – y RP -	46,6%	53,3%	48,1%
ypT0 (pRC en mama)	61,6 %	57,3 %	66,2 %
ypTON0 (pRC en mama y axila)	56,2 %	54,7 %	63,6 %

FEC: fluorouracilo más epirubicina más ciclofosfamida. T: Trastuzumab; P: Pertuzumab.

Adaptación tabla Oncosur G. Cáncer de MAMA. 2020 [cited 2023 Nov 4]; Available from: <http://www.grupoaran.com>

- **Estudio Berenice.**

Es un estudio internacional, multicéntrico, abierto, de fase II, no aleatorizado cuyo criterio de valoración principal fue la seguridad cardíaca durante el tratamiento neoadyuvante, evaluado mediante la incidencia de insuficiencia cardíaca, incluyendo como criterio principal de eficacia la respuesta patológica completa (ypT0/is ypN0).

Las pacientes en este estudio debían sobreexpresar HER-2, incluyendo pacientes con receptores hormonales positivos y negativos.

En el grupo A, las pacientes se trataron con 4 ciclos antraciclinas a dosis densas seguidos de paclitaxel x 12 semanas + trastuzumab + pertuzumab y el grupo B con 4 ciclos de FEC seguidos de 4 ciclos de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab. En ambos grupos se objetivaron tasas de pRC elevadas, con perfiles de seguridad cardíaca muy similares(185).

Tabla 8: Resumen de resultados Estudio Berenice.

	GRUPO A	GRUPO B
	4 ciclos ACdd seguidos de paclitaxel x 12 semanas + trastuzumab + pertuzumab	4 ciclos de FEC seguidos de 4 ciclos de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab
ypTO (pRC en mama)	61,8 %	60,7 %
Supervivencia libre de eventos en RH +	89,9 %	94,2 %
Supervivencia libre de eventos en RH -	92.0%	82,3 %

FEC: fluorouracilo más epirubicina más ciclofosfamida. ACdd: antraciclinas a dosis densas. RH: Receptores hormonales.

Estos mejores resultados con el doble bloqueo con trastuzumab-pertuzumab se ven afianzados por el último análisis del estudio CLEOPATRA, que confirma este beneficio(186).

El estudio TRAIN-2 publicado en 2019, se trata de un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado en el que participaron 418 pacientes. El objetivo del estudio era evaluar si las antraciclinas en la neoadyuvancia mejoraban la tasa de pRC en comparación con el protocolo de carboplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer de mama estadios II y III con HER-2 + (incluyendo pacientes con RH positivos y negativos). Los pacientes fueron divididos en 2 grupos que recibieron en común el doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab pero el grupo A recibió antraciclinas (esquema FEC por 3 ciclos seguido de paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas por 6 ciclos) y el grupo B recibió 9 ciclos de carboplatino y paclitaxel.

En el análisis de subgrupos según el estado de los receptores hormonales, las pacientes con tumores con receptores hormonales negativos alcanzaron una mayor pRC que aquellas con tumores con receptores hormonales positivos, independientemente del grupo de tratamiento (un 89% en pacientes con receptores hormonales negativos frente a un 51% en pacientes con receptores hormonales positivos en el grupo de antraciclinas y un 84% frente un 55% respectivamente en el grupo sin antraciclinas), aunque, la prueba de interacción entre el grupo de tratamiento y el estado de los receptores hormonales no fue significativa ($p=0,32$). Respecto al objetivo principal (valorar la pRC en ambos grupos de tratamiento), no se objetivó diferencias significativas entre ambos grupos(187).

Recientemente, se ha publicado una actualización en la que se evalúa en estas mismas pacientes la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global con una mediana de seguimiento de 48,8 meses, no objetivándose diferencias significativas entre la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída. En el análisis de subgrupos se objetivó un riesgo similar en las pacientes tratadas con o sin antraciclinas en los subgrupos preespecificados, incluido el estado de los receptores hormonales, el estado de los ganglios linfáticos, el estadio del tumor (T0 -2 frente a T3-4), estadio de la enfermedad (II frente a III) o grado (1-2 frente a 3). Sin embargo, la administración del esquema con antraciclinas se relaciona con una probabilidad más alta de presentar neutropenia febril, toxicidad cardíaca y neoplasias secundarias(188).

Con el propósito de realizar una desescalada en el tratamiento neoadyuvante de estas pacientes se presentó un ensayo clínico fase II cuyo propósito era demostrar la no inferioridad en pRC de pacientes tratadas con doble bloqueo trastuzumab + pertuzumab con o sin paclitaxel semanal durante 12 semanas, objetivándose una tasa pRC significativamente superior en el subgrupo tratado con taxanos (90,5% vs 34,4%)(189).

Finalmente, el ensayo clínico KRISTINE fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto comparaba en pacientes con cáncer de mama HER-2 + (con receptores hormonales positivos o negativos) el recibir tratamiento neoadyuvante con trastuzumab emtansina (T-DM1) más pertuzumab o docetaxel, carboplatino y trastuzumab más pertuzumab. La quimioterapia sistémica neoadyuvante tradicional más un bloqueo dual dirigido a HER-2 (docetaxel, carboplatino y trastuzumab más pertuzumab) dio lugar a que un número significativamente mayor de pacientes que recibieron T-DM1 lograra una respuesta patológica completa que las pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab emtansina más pertuzumab; Sin embargo, el grupo que recibió tratamiento con T-DM1 desarrollo menos efectos adversos grado 3-4.

En el análisis de subgrupos que se realizó según el estado de los receptores hormonales mostró que las pacientes con receptores hormonales negativos presentaron una mayor pRC, independientemente del régimen terapéutico que recibieron.

Por lo tanto, a causa de la menor pRC no se recomienda la administración de T-DM1 neoadyuvante más pertuzumab en pacientes con enfermedad HER-2 positiva(190).

Tabla 9: Resumen de los principales Ensayos Clínicos tratamiento Neoadyuvante cáncer de mama HER-2 +.

AUTOR REVISTA-AÑO	DISEÑO NOMBRE ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS	RESULTADOS
Gianni L et al. Lancet Oncol. 2012	Fase II NeoSphere	Grupo A: TTZ + DOCE Grupo B: PERTU + TTZ + DOCE Grupo C: PERTU + TTZ Grupo D: PERTU + DOCE N = 417	OP pRC en la mama: A (29%), B (45,8%), C (16,8%), D (24%) p = 0,0141 (B vs A) p = 0,0198 (C vs A) p = 0,003 (D vs B) OS RC o RP: A (79,8%), B (88,1%), C (67,6%), D (71,4%) Pacientes que no responden o desconocidos: A (20,2%), B (11,9%), C (32,4%), D (28,6%) Seguridad: EA graves similares en los grupos A, B y D, pero inferiores en el grupo C
Schneeweiss A et al. Ann Oncol. 2013	Fase II TRYPHAENA	Grupo A: FEC + TTZ + PERTU x 3 → DOCE + TTZ + PERTU x 3 Grupo B: FEC x 3 → DOCE + TTZ + PERTU x 3 Grupo C: DOCE +	OP Disfunción sistólica ventricular sintomática (grado 3): A (0%), B (2,7%), C (0%) Disminución FEVE ≥ 10% desde el basal a

		carboplatino + TTZ + PERTU x 6 N = 225	50%: < A (5,6%), B (5,3%), C (3,9%) OS RC radiológica ypT0is: A (61,6%), B (57,3%), C (66,2%) RC radiológica ypT0N0: A (50,7%), B (45,3%), C (51,9%)
Gianni L et al. Lancet Oncol. 2016	Actualización del estudio NeoSphere	A los 5 años	SLP a los 5 años: A (81%), B (86%), C(73%), D (73%) SLP: 86% y 81% SLA: 84% y 81% SLP: 85% en pacientes con pRC vs 76% Seguridad: neutropenia A (66%), B (55%), C (37%) y D (64%)
Swain SM et al. Ann Oncol. 2018	Fase II BERENICE	Grupo A: AC → PACLI + TTZ + PERTU Grupo B: FEC → DOCE + TTZ + PERTU N = 401	OP Seguridad cardíaca: 3 pacientes (1,5%) de la rama A presentaron eventos cardíacos. 13 pacientes (6,5%) a la

			<p>rama A vs 4 (2,0%) presentaron por lo menos una disminución de la FEVE.</p> <p>OS pRC: 61,8% vs 60,7%</p>
<p>Van Ramshorst MS et al. Lancet Oncol. 2018</p>	<p>Fase III TRAIN-2</p>	<p>Grupo A: FEC x 3 → Paclitaxel + carboplatino + pertuzumab + trastuzumab x 6</p> <p>Grupo B: paclitaxel + carboplatino + pertuzumab + trastuzumab x 9</p> <p>N: 438</p>	<p>OP pRC: 67% vs 68% (p = 0,95)</p> <p>OS Toxicidad: neutropenia febril grado 3 (7,7% vs 3,2%) p = 0,0001</p> <p>Disminución FEVE a 3 años (8,6% vs 3,2%) p = 0,021</p> <p>SLP a 3 años: A (92,7%), B (93,6%)</p> <p>SG a 3 años: A (97,7%), B (98,2%)</p>

A = adriamicina; CMF = ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracilo; DOCE = docetaxel; FEC = 5-fluorouracilo + epirrubicina + ciclofosfamida; PACLI = paclitaxel; PERTU = pertuzumab; TTZ = trastuzumab; EA = efectos adversos; FEVE = fracción eyección ventrículo izquierdo; OP = objetivo principal; OS = objetivo secundario; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; pRC = respuesta completa patológica; SLA = supervivencia libre de acontecimiento; SLP = supervivencia libre de progresión.

Adaptación: Bellet Ezquerria M, Brunet Vidal J, Campos Alcazar G et al. ICO-ICSPaxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de mama. Barcelona; 2022.

1.3.2.2.1 Esquemas de tratamiento neoadyuvante en enfermedad con HER-2 +.

Los diferentes esquemas de tratamiento neoadyuvante que se contemplan para pacientes que sobreexpresan HER 2, se recogen a continuación(174):

- TCH(P): docetaxel y carboplatino cada tres semanas durante seis ciclos con trastuzumab concomitante con o sin pertuzumab.
- AC-TH(P): doxorubicina y ciclofosfamida (AC) cada dos o tres semanas durante cuatro ciclos, seguidos de paclitaxel, semanalmente durante 12 semanas o docetaxel cada tres semanas durante cuatro ciclos. Trastuzumab, semanalmente durante 12 semanas o cada tres semanas durante cuatro ciclos, se inicia al mismo tiempo que el inicio del taxano. Si se agrega pertuzumab, también se debe iniciar con el inicio del taxano y administrar cada tres semanas durante cuatro ciclos.
- TH(P)-AC: al igual que el régimen anterior, pero se administran en orden inverso.
- FEC/EC-TH(P) o TH(P)-FEC/EC: a menudo se recomienda fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) cada tres semanas durante tres a cuatro ciclos o epirubicina y ciclofosfamida (EC) cada tres semanas durante cuatro ciclos. Al igual que con AC-TH(P), trastuzumab con o sin pertuzumab se administra simultáneamente con el taxano únicamente.
- wPCbH(P): paclitaxel semanal con carboplatino, administrado cada tres semanas o semanalmente, con trastuzumab concurrente, con o sin pertuzumab, durante 18 semanas.

- **Tratamiento basado en antraciclinas.**

La mayoría de los estudios que evaluaban el beneficio de añadir al tratamiento estándar trastuzumab y pertuzumab, sobre todo los realizados al principio, presentaban esquemas de quimioterapia neoadyuvante que incluían antraciclinas. En general, estos estudios sugieren una tasa de pRC más elevada en torno al 50%(191,192).

- **Tratamiento sin antraciclinas.**

Se ha objetivado que, con los esquemas de tratamiento que contiene antraciclinas las pacientes presentan un mayor número de toxicidades a corto y largo plazo asociadas. En base a los resultados obtenidos de estudios centrados en tratamiento adyuvante y en el estudio anteriormente nombrado TRAIN-2, se podría considerar que los regímenes de tratamiento

neoadyuvante con taxano-carboplatino-trastuzumab (con o sin pertuzumab) son alternativas a los esquemas que contienen antraciclinas en pacientes con cánceres de mama HER-2 positivo en estadio II y III con tasas similares de pRC, supervivencia global y una menor incidencia de toxicidad(187,188,193).

- **Taxanos.**

Los taxanos más utilizados de manera estándar para los esquemas de tratamiento neoadyuvante en pacientes HER-2 + son paclitaxel semanas o docetaxel cada 3 semanas(174).

Tabla 10: Regímenes tratamiento neoadyuvante HER-2 +.

ESQUEMA TRATAMIENTO	FÁRMACOS Y DOSIS	FRECUENCIA
TCH(P)	Pertuzumab 840 mg ciclo 1 (dosis de carga) y después 420 mg trastuzumab 8 mg/kg ciclo 1 (dosis de carga) y después 6 mg/kg docetaxel 75 mg/m ² carboplatino.	Cada 21 días (con dosis de carga para trastuzumab y trastuzumab).
FEC	Fluorouracilo 600 mg/m ² + epirubicina 75 mg/m ² + ciclofosfamida 600 mg/m ²) x 3 ciclos + DTP (docetaxel 75 mg/m ² + trastuzumab* + pertuzumab) x 3 ciclos.	Cada 21 días.
AC-TH(P)	AC cada 21 días/14 días x 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m ² semanal x 12 ciclos y trastuzumab 8-6 mg/kg iv o 600 mg sc cada 3 semanas + pertuzumab.	Cada 21 días/14 días (con paclitaxel semanal).

FEC: fluorouracilo más epirubicina más ciclofosfamida; TCHP: docetaxel más carboplatino más trastuzumab más pertuzumab.

Adaptación Bellet Ezquerro M, Brunet Vidal J, Campos Alcazar G et al. ICO-ICSPaxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de mama. Barcelona; 2022.

1.3.2.3 Inmunoterapia en el tratamiento neoadyuvante.

La inmunoterapia ha supuesto una de las mayores innovaciones en el tratamiento contra el cáncer, produciendo una mejora en la supervivencia y en el beneficio clínico en diferentes tipos de neoplasias. Debido a la heterogeneidad del cáncer de mama, sobre todo desde el punto de vista histológico y molecular, este presenta diferentes perfiles inmunológicos con diferentes poblaciones de linfocitos infiltrantes de tumores, diferentes microambientes tumorales, expresión de ligando 1 de muerte programada (PDL-1), carga mutacional tumoral...(194,195)

A pesar de esto, el cáncer de mama se ha considerado un tipo de tumor con una baja inmunogenicidad, por lo que en un principio no fue especialmente estudiado en el campo de la inmunoterapia en comparación con otros tipos de tumores. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado a través de ensayos clínicos nuevos tratamientos y esquemas terapéuticos en el cáncer de mama, debido a que se ha objetivado una importancia creciente de la influencia del sistema inmunológico en el comportamiento del cáncer y de los inhibidores de puntos de control inmunológico(196).

En el campo de la investigación en inmunoterapia oncológica en general, se comenzó estudiando la enfermedad en estadios avanzados y/o metastásicos, sin embargo, este enfoque ha cambiado con el cáncer de mama debido a que los estudios realizados en este escenario se han centrado tanto en enfermedad avanzada como en enfermedad precoz(197). Esto se puede justificar debido a que se ha objetivado que los tumores de mama presentan una menor inmunogenicidad; esta se ve reflejada en una disminución de los linfocitos infiltrantes de tumores, y, además, se han objetivado niveles más bajos de células inmunes en muestras de metástasis en comparación con el tumor primario. Por lo anterior, los estadios precoces pueden tener una respuesta más favorable a la inmunoterapia en comparación con la enfermedad avanzada debido a que la carga tumoral es más limitada, el entorno biológico es más homogéneo y el microambiente tumoral es menos inmunosupresor y no se ve afectado por tratamientos sistémicos previos(198).

Actualmente, los estudios se centran en el contexto neoadyuvante, valorando como ítems primarios la pRC, se incluyen además otros criterios de interés como son la respuesta clínica y por imagen tras el tratamiento sistémico neoadyuvante y previo a la cirugía. Estos nuevos conceptos pueden ser de gran utilidad, relacionarse entre sí y con el beneficio clínico para el paciente, así como con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad(199).

En el cáncer de mama en estadio precoz, los estudios se están centrando, sobre todo, en los subtipos luminal B y triple negativo, además se está evaluando la combinación de las diferentes clases de tratamiento como son quimioterapia, inmunoterapia, virus oncolíticos, terapias dirigidas o tratamientos locales (radioterapia)(200).

- **Incorporación de la inmunoterapia en el cáncer de mama estadios precoces.**

La inmunoterapia permite inducir y regular la memoria inmunológica, lo que podría lograr la reducción de recidivas, por ejemplo, en el cáncer de mama luminal B se observan recidivas hasta 20 años tras haber finalizado el tratamiento primario(199).

Aunque un gran porcentaje de tumores de mama luminal y HER-2 positivo obtienen buenas respuestas al tratamiento estándar con quimioterapia, estas se podrían ver aumentadas al añadir tratamiento con inmunoterapia al ya establecido. Además, otro objetivo que se podría lograr con estos nuevos tratamientos, es reducir las toxicidades secundarias al tratamiento con quimioterapia, por lo que es importante tener en cuenta la calidad de vida de la paciente durante y tras el tratamiento con inmunoterapia, y así sopesar el beneficio que se puede obtener con estas nuevas terapias.

- **Inmuno-quimioterapia en cáncer de mama luminal B.**

El cáncer de mama con RH positivos se asocia a una tasa menor de linfocitos infiltrantes de tumores, carga mutacional tumoral y menor expresión de PDL-1, considerándose de este modo un tumor “frío”(201). La presencia de linfocitos infiltrante de tumores es menor en tumores con RE positivos en comparación con tumores RE negativos y, además, se ha hallado una correlación inversa entre la positividad del RE y la expresión de PD-L1. Esto se ve incrementado por una carencia en la presentación de antígenos, ya que hay una disminución de la expresión del antígeno leucocitario humano, pudiendo verse comprometida la activación de células T(199).

A pesar de que una gran cantidad de estudios están basados en el microambiente tumoral, en la presencia de linfocitos T y en los puntos de control, algunos ensayos preclínicos proponen la importancia de los macrófagos y sus vías reguladoras, y además inciden en su papel fundamental que desarrollan en la patogénesis y en la respuesta al tratamiento con inmunoterapia(201).

Aunque existe una menor evidencia en el cáncer de mama luminal en comparación con otros subtipos como el cáncer de mama triple negativo existen diversos ensayos clínicos que apoyan la incorporación de la inmunoterapia a este subtipo molecular.

El estudio GIADA, multicéntrico de fase II, que incluía pacientes premenopáusicas con cáncer de mama luminal B de reciente diagnóstico se observó una tasa de pRC de un 16% al administrar un tratamiento de inducción con epirubicina/ciclofosfamida seguido de nivolumab neoadyuvante combinado con terapia endocrina, aunque el estudio es formalmente negativo se informa de una tasa interesante para la pRC (202).

El ensayo KEYNOTE-756, fase III que presenta como propósito evaluar la eficacia y la seguridad de pembrolizumab (MK-3475) frente a placebo en combinación con quimioterapia neoadyuvante y terapia endocrina adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama de alto riesgo en estadio precoz con RE positivos y HER-2 negativo(203). El tratamiento con PTZ junto a la quimioterapia neoadyuvante incrementó la pRC en estas pacientes con un nivel de seguridad similar a los conocidos previamente(204).

Actualmente se está investigando el uso de agentes que provoquen la estimulación de la inmunidad y así convertir este subtipo tumoral en tumores “calientes”. Por ejemplo, un agente que está en auge y está siendo objeto de ensayos clínicos es la radioterapia que, al provocar un daño en el ADN celular, puede inducir la preparación de células T mediante la liberación antigénica y la regulación positiva del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I). Además, la radioterapia estimula la inmunidad innata a través, de entre otros mecanismos, de la activación de células dendríticas (200).

Esta premisa está sirviendo de base para el ensayo Neo-CheckRay que se trata de un ensayo aleatorizado de fase II que investiga en pacientes con cáncer de mama luminal B en estadio precoz, la influencia de la radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) en el tumor de mama en combinación con un anti-CD73 (oleclumab) para aumentar la respuesta al anti PD-L1 (durvalumab) y quimioterapia neoadyuvante(205). Otro ensayo clínico que sigue las líneas anteriores y que se encuentra actualmente en curso es el WOP, que examina las variaciones que se producen en los linfocitos infiltrantes de tumores cuando se combina pembrolizumab y radioterapia previa a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama luminal y triple negativo(199).

- **Inmunoterapia y anti-HER-2 en cáncer de mama HER-2 +.**

Trastuzumab fue aprobado en 1998 como el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del cáncer, cambiando el paradigma del tratamiento de esta enfermedad. El éxito de trastuzumab se basa en la inhibición de la vía HER-2, pero también presenta características que estimulan la inmunidad. Entre ellas cabe destacar el aumento de la citotoxicidad celular

dependiente de anticuerpos, la mejoría que se da en la liberación y presentación de antígenos y el incremento de células T CD 4+ y CD8+(206,207).

El ensayo PANACEA permitió por primera vez el estudio de su efecto en cáncer de mama avanzado (tratadas previamente con trastuzumab) HER-2 + (incluía pacientes HER-2 puro y pacientes con RH positivos). Se combinó trastuzumab con un inhibidor del punto de control inmunológico, observándose una tasa de respuesta del 15% en los tumores PDL-1 + (208). Sin embargo, en el ensayo KATE 2, que tenía como objetivo demostrar un aumento de la supervivencia libre de progresión mediante la adición de atezolizumab a trastuzumab emtansina en pacientes previamente tratados con trastuzumab, no se observó beneficio(209).

A pesar de que no hay datos evidentes en el contexto de enfermedad metastásica, se están llevando a cabo ensayos con inhibidores del punto de control inmunológico y anti-HER-2 en cáncer de mama precoz. En el ensayo IMpassion 050, estudio aleatorizado, doble ciego, que presentaba como objetivo la eficacia y seguridad, además de las tasas de pRC, del atezolizumab/placebo neoadyuvante, en combinación con quimioterapia y el doble bloqueo anti-HER-2 (pertuzumab-trastuzumab), para pacientes con cáncer de mama HER-2+ (RE positivo y/o RP positivo frente a RE/RP negativo de alto riesgo) en enfermedad precoz, no se objetivó un aumento de la pRC con atezolizumab respecto al placebo(210).

En esta línea de estudio, hay varios ensayos clínicos que se están desarrollando con el objetivo de aumentar las tasas de pRC al añadir tratamiento con inmunoterapia al bloqueo anti-HER-2(199).

- **Conclusiones sobre inmunoterapia y cáncer de mama.**

Aunque la función de los inhibidores del punto de control inmunológico en el cáncer de mama luminal B y luminal-HER presenta un discreto desarrollo, el número de ensayos clínicos que investigan y evalúan tratamientos inmunomediados, en combinación o no con terapias ya existentes, está experimentando un aumento exponencialmente en todos los subtipos de cáncer de mama. Hasta la fecha, la línea de tratamiento, el estado de PD-L1, la carga mutacional tumoral, las firmas de genes inmunes y la presencia de linfocitos infiltrante de tumores se consideran los principales factores predictores de respuesta a la inmunoterapia en el cáncer de mama. Sin embargo, estos factores todavía no han demostrado la suficiente evidencia para utilizarlos como guía de tratamiento, sin descartar que en un futuro sean usados en la práctica clínica (211,212).

Todavía no se encuentran definidos en el momento actual varios conceptos importantes, como son la dosis, el cronograma, la secuencia y la duración óptimas de las combinaciones de inmunoterapia, así como la modalidad óptima de quimioterapia y/o radioterapia, por lo que se requieren más ensayos clínicos para poder resolver estas incógnitas(199).

Además, un seguimiento más extenso de estas pacientes podrá ayudar a delimitar los perfiles de seguridad de la inmunoterapia, valorando el daño-beneficio que pueda reportar el uso de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama precoz, ya que estos fármacos suelen producir efectos secundarios sobre el sistema inmunitario, pudiendo dar lugar a enfermedades crónicas(200).

1.3.3 Valoración de la respuesta post-tratamiento neoadyuvante.

Tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y antes de la realización de la cirugía mamaria, se debe realizar una reevaluación de la enfermedad. Esta consiste en una valoración clínica y por imagen del tumor (mamografía, ecografía, RMN mamaria, PET-TAC...). Probablemente la prueba de imagen que transmitan una mayor información en el ámbito neoadyuvante tras la terapia sistémica sea la que visualizó mejor la extensión del tumor al diagnóstico. Sin embargo, si se quiere correlacionar la prueba de imagen con la respuesta anatomopatológica las pruebas anteriormente nombradas son menos fiables, a excepción de la RMN con contraste, que se ha convertido en la técnica de elección para valorar la respuesta radiológica tumoral(166).

Las pruebas de imagen realizadas tras finalizar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante son imprescindibles, debido a que nos permiten conocer cómo ha cambiado el tumor, así como el tamaño y la nueva ubicación de la enfermedad residual, lo que permite conseguir una mejor planificación de la cirugía. Por ejemplo, es posible que no sea necesario realizar pruebas de imagen después del tratamiento en pacientes con enfermedad multicéntrica, calcificaciones extensas u otras características que impidan realizar una cirugía con preservación de la mama(213).

Otro tema que ha acarreado bastante controversia es el momento más oportuno para realizar la reevaluación tumoral por imagen. Hoy en día, se ha observado, que el momento más idóneo es posterior al tratamiento neoadyuvante completo y que la detección temprana de la respuesta al tratamiento es menos precisa. Esto se demostró mediante el estudio ACRIN, en el cual se objetivó que la predicción más baja de detección de respuesta fue justo después del primer ciclo de tratamiento con quimioterapia, este experimentó una discreta mejora si se medía a la mitad

del tratamiento y la reevaluación más precisa se realizó prequirúrgica, una vez que se había finalizado todo el tratamiento neoadyuvante(214).

La progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante es rara, solamente se objetivó aproximadamente en un 3 % de las pacientes en la serie más grande publicada (166), y de estas más del 50% se detectaron dentro de los dos primeros ciclos de quimioterapia. Sin embargo, lo que sí se ha demostrado es que está progresión dentro del tratamiento neoadyuvante se asocia a una supervivencia libre de progresión y supervivencia global menores, por lo que es muy importante el seguimiento clínico y exploración de la paciente durante toda la terapia neoadyuvante(166).

Cuando se valora la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante mediante RMN se pueden observar diferentes patrones: respuesta completa, concéntrica, fragmentada, multinodular o realce difuso no masa. Los tumores que presentan patrones de respuesta concéntrica o con patrones multinodular demuestran una mayor respuesta al final de la terapia, mientras que el realce difuso no masa, la respuesta fragmentada, la enfermedad estable y la progresión están fuertemente asociados con la falta de respuesta patológica(215).

Hay otros factores que se deben tener en cuenta a la hora de realizar la reevaluación tras la TSP con RMN como son las características iniciales del tumor, el tipo de tumor o tratamiento neoadyuvante recibido(216).

Los criterios de evaluación de respuesta se suelen basar en el tamaño del tumor (escogiendo el diámetro mayor), sin embargo, la morfología tumoral puede ser menos objetiva, por ello, algunos autores consideran el volumen tumoral como una mediada más realista.

Actualmente, se aceptan los criterios RECIST (Response evaluation criterio in solid tumor)(217), para la valoración radiológica de la respuesta al tratamiento neoadyuvante:

- Respuesta Completa (RC): desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos.
- Respuesta Parcial: disminución \geq al 30% de la suma de los diámetros máximos,
- Enfermedad Estable (EE): no cumple los criterios para la respuesta parcial ni progresión de la enfermedad.
- Progresión de la Enfermedad (PE): Incremento \geq al 20 % sobre la suma de los diámetros mayores y \geq a 5 mm de incremento de las lesiones diana juntas o aparición de nuevas lesiones.

Por otro lado, en el momento actual no hay evidencia de que el PET-TAC sea lo suficientemente sensible para detectar enfermedad residual como para usarse en la evaluación del impacto de la terapia neoadyuvante, por lo que se recomienda tras el tratamiento neoadyuvante solo cuando se sospecha que podría haber enfermedad metastásica y no se recomiendan de manera rutinaria(9).

Tampoco se recomienda de rutina la monitorización de marcadores tumorales sistémicos como podría ser el Ca 15.3, para evaluar los resultados del tratamiento neoadyuvante. Aunque varios estudios sí que se han centrado en la variación de otros biomarcadores como el Ki67, objetivándose que reducciones tempranas de Ki67 obtienen mejores resultados, por el momento estos enfoques solo están presentes y se puede justificar en el campo de la investigación y todavía no están incluidos en la reevaluación clínica del tratamiento neoadyuvante(218).

1.3.4 Relevancia de la pRC en el subtipo molecular luminal B.

El cáncer de mama, como ya se ha mencionado anteriormente, es una enfermedad heterogénea, por lo que la respuesta a los tratamientos es variable (219).

Existen gran número de mecanismos que interfieren en esta heterogeneidad como son las bombas transportadoras de fármacos, las alteraciones enzimáticas o la alteración de la apoptosis, mediante los cuales las células tumorales son capaces de evitar la muerte celular y mantener su viabilidad. Por lo tanto, la importancia del estudio de la enfermedad residual tras la neoadyuvancia se basa en que las células que persisten tras el tratamiento sistémico pueden ser posiblemente originarias de futuras metástasis(220).

Es de vital importancia definir de manera correcta la respuesta clínica y radiológica, así como la pRC en las pacientes que han sido tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Los ensayos clínicos que investigan regímenes neoadyuvantes han adoptado la pRC o la respuesta clínica como criterios de valoración principales, ya que se ha observado que, presentar una pRC en la pieza quirúrgica, es marcador pronóstico y se vincula con una mejora de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad en algunos subtipos moleculares como son el triple negativo y el HER-2 +(165).

Debido a la baja proporción que logran respuestas completas y a la necesidad común de exposiciones más prolongadas al tratamiento neoadyuvante para producir respuestas tumorales,

la pRC puede no representar un criterio de valoración fiable para pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos y HER-2 -,

Como se comentó en el apartado anterior, la indicación de realizar un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en tumores luminal B (RH+/HER-2 negativos) es controvertida, esto se relaciona a que las tasas de pRC se encuentran entre el 0 y el 18 %. Por otro lado, se ha observado que la cirugía conservadora se puede llegar a conseguir hasta en el 60 % de los tumores luminal B sometidos a tratamiento neoadyuvante. Por el momento, ninguna característica patológica que se haya analizado presenta una asociación fuerte para predecir la pRC(221).

Además, este subtipo de cáncer de mama, se caracteriza por un patrón de reducción del tumor con una cicatriz central, en lugar de presentar una respuesta concéntrica, produciendo en muchas ocasiones una subestimación del tamaño de la respuesta tumoral. Por lo anterior, tras el tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía se debe realizar una evaluación clínica y por imagen, sin embargo, una respuesta clínica completa no se traduce siempre en una pRC, debido a que se ha objetivado que entre el 30% y el 50% de las pacientes con una respuesta clínica completa, en la pieza quirúrgica se observa enfermedad residual. Por otro lado, en torno al 20% de las pacientes que muestran enfermedad clínica residual, presentan pRC en la anatomía patológica definitiva. Como tal, el paradigma binario de pacientes respondedoras y no respondedoras en el cáncer de mama de tipo luminal B puede ser muy engañoso, y suele asociar respuestas más heterogéneas(59).

Respecto a la asociación de pRC con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, se conoce mejor para el cáncer de mama HER-2 positivo y el triple negativo, pero se comprende menos para aquellos tumores que presentan receptor hormonal positivo, donde la pRC es menos común y la terapia endocrina adyuvante es la base de la terapia sistémica(222).

La indicación de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se ha extendido desde la publicación de los estudios de NSABP(171) y, posteriormente, se estableció con el estudio de Cortázar en 2014(165), que incluía un análisis de 12 ensayos aleatorizados con un tamaño muestral de 12.000 pacientes (sin tener en cuenta en la selección el subtipo molecular, sino el tamaño del tumor y la afectación ganglionar). De esta muestra el 22% se correspondía a pacientes con tumores con receptores hormonales positivos y HER-2 -. Este análisis ponía de manifiesto una correlación significativa de la supervivencia libre de eventos en este subtipo molecular (HR = 0,49; IC del 95 %: 0,33–0,71); sin embargo, este beneficio se vio relacionado con

tumores poco diferenciados, ya que lograron una tasa de pRC dos veces mayor en comparación con los tumores más diferenciados (G1/G2).

En un metaanálisis, en el cual se analizó la respuesta tumoral tras la cirugía en pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y su asociación con el resultado a largo plazo, (de 6377 pacientes pertenecientes a 7 ensayos aleatorios), se objetivó que los tumores pertenecientes al subgrupo luminal B presentaban un patrón muy heterogéneo, observándose que la pRC parece ser pronóstica en tumores luminales B HER-2 negativos, pero no se correlacionó con el pronóstico en tumores luminales B HER-2 positivos. Se argumentó que, en los subgrupos que se considera que tienen tumores de proliferación lenta, la pRC no se asocia con el pronóstico. Sin embargo, en los subgrupos con tumores de alta proliferación, la pRC puede discriminar con precisión entre pacientes con buen y mal pronóstico(223).

En el análisis de la Base de Datos Nacional del Cáncer de EE. UU, que analizó a 20.265 pacientes con tumores T1-T3 y N0-1 que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante entre los años 2010 y 2014, se puso de manifiesto un papel pronóstico dispar entre la pRC y la pRC ganglionar. En el subanálisis realizado según el subtipo molecular (RH positivos y HER-2 -), se objetivó un valor global de pRC de 8,2%, sin embargo, en el subanálisis según la pRC tumoral y ganglionar se obtuvo una pRC del 1,1% y del 7,1% respectivamente. En este estudio se asoció la pRC ganglionar en los tumores con cN + con una mejoría de la supervivencia global a 5 años, aunque, esta asociación no se objetivó con la pRC tumoral de la mama(224).

En otro trabajo realizado en el año 2020 por Spring et al. cuyo objetivo consistía en llevar a cabo un metaanálisis integral de estudios sobre neoadyuvancia para cáncer de mama localizado para determinar la posible asociación entre pRC y la recurrencia posterior, así como la supervivencia teniendo en consideración el subtipo de tumor, demostró significación estadística en la asociación de pRC con una mejor supervivencia libre de eventos en pacientes con cáncer de mama triple negativo (HR = 0,18; IP 95 %, 0,10–0,31; n = 2039) y cáncer de mama HER-2 + (HR = 0,31; IP 95 %, 0,21–0,50; n = 5711), sin embargo, la asociación entre la pRC y la supervivencia libre de eventos solo tendió a ser significativa para el cáncer mama luminal B(HR = 0,15; IC del 95 %, 0,02–1,10; n = 3385)(222).

A pesar de que en las pacientes con tumores luminal B se ha objetivado que presentan una pRC relativamente baja, suelen presentar un resultado a largo plazo mejor que las pacientes con tumores triple negativo y HER-2 + con tumor residual. Algunos autores, plantean como justificación de estos resultados que la terapia endocrina adyuvante puede ejercer una función de rescate para estas pacientes. Sin embargo, la administración de tratamiento hormonal es

independiente de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante tanto clínica como patológica(221).

Considerando todo lo anterior puede establecerse que, actualmente, no existen buenos criterios de valoración que puedan usarse en el entorno neoadyuvante para la enfermedad con receptores hormonales positivos y HER-2 -, ni se ha objetivado realmente un impacto en la supervivencia general y la calidad de vida de las pacientes.

1.3.5 Estandarización de la pRC.

Uno de los puntos más comprometidos a la hora de valorar los diferentes ensayos clínicos es la definición de respuesta completa tanto a nivel tumoral como ganglionar. Todo ello ha llevado a intentar estandarizar los resultados obtenidos en la pieza quirúrgica, considerando pRC como la ausencia de carcinoma invasivo residual tanto en la mama como en todos los ganglios linfáticos analizados tras el tratamiento neoadyuvante: ypT0/ypTis ypN0 utilizando la nomenclatura de AJCC para la estadificación TNM(225).

Respecto a la enfermedad axilar se considera que tanto las células tumorales aisladas como las micrometástasis confieren peor pronóstico, independientemente con la respuesta obtenida a nivel mamario(226).

Sin embargo, a nivel mamario existe un mayor debate en relación con el carcinoma ductal in situ presente en la pieza quirúrgica tras la neoadyuvancia, debido a que hay sistemas de clasificación que consideran la existencia de carcinoma in situ y/o invasión tumoral linfovascular sin evidencias de carcinoma infiltrante como respuesta patológica completa. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha respaldado la propuesta de definir la pRC como la ausencia de cualquier cáncer invasivo residual en la evaluación de la muestra de mama extirpada quirúrgicamente. La justificación para fomentar esta explicación es que no se considera que el carcinoma ductal in situ ni el carcinoma lobulillar in situ tengan una respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, por lo que implicaría que la persistencia del mismo no tiene importancia pronóstica(227).

Existen diferentes sistemas para evaluar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante una vez realizada la cirugía. Entre todas ellas destaca la clasificación de Miller y Payne (MyP) y la carga tumoral residual (RCB).

El sistema de gradación MyP realiza una comparación de las células tumorales pre y postratamiento neoadyuvante. El objetivo es cuantificar la disminución de las células tumorales tras la neoadyuvancia, ya que se relaciona con una mejor supervivencia. Para poder llevar a cabo esta clasificación se necesita evaluar el grado de celularidad tumoral presente en la biopsia diagnóstica sin tener en cuenta el tamaño tumoral(228,229).

El segundo sistema más utilizado es el denominado Residual RCB, desarrollado por Symmans et al. que consiste en detectar tras el tratamiento neoadyuvante la persistencia de la enfermedad, teniendo en cuenta el tamaño máximo del tumor, el porcentaje de área con tumor residual invasivo e in situ, el número de ganglios positivos y el diámetro de la mayor metástasis ganglionar. Estos datos se combinan en un algoritmo que permite obtener un índice RCB (variable continua) y una variable con tres categorías (RCB I-RCB III). Este método también presenta valor pronóstico al igual que la clasificación MyP(230,231).

Tabla 11: Sistemas de clasificación respuesta patológica.

CASIFICACIÓN	AÑO	DESCRIPCIÓN
Chevallier et al.	1993	Clase 1 (pCR): desaparición de todo el tumor. Clase 2 (pCR): presencia de ca in situ (CIS), ausencia de tumor infiltrante y ganglios negativos. Clase 3 (pPR): presencia de carcinoma infiltrante con alteraciones estromales. Clase 4 (pNR): pequeñas alteraciones de la apariencia inicial del tumor.
Sinn et al.	1994	Grado 0: no efecto. Grado 1: resorción y esclerosis tumoral. Grado 2: foco infiltrante mínimo de 5mm o menor. Grado 3: solo focos no invasivos residuales. Grado 4: no se detectan células tumorales viables.
Sataloff et al.	1994	Grado 0: no efecto. Grado 1: resorción y esclerosis tumoral. Grado 2: foco infiltrante mínimo de 5mm o menor. Grado 3: solo focos no invasivos residuales. Grado 4: no se detectan células tumorales viables.

Honkoop et al.	1998	<p>Respuesta completa: ausencia de enfermedad residual en la mama y en la axila.</p> <p>Enfermedad residual mínima: presencia solo microscópica de enfermedad residual en la mama o en la axila.</p> <p>Enfermedad residual macroscópica: enfermedad macroscópica residual en la mama o en la axila.</p>
Kuerer et al.	1998	<p>pCR: ausencia de tumor residual.</p> <p>pPR: 1cm³ o menos de tumor macroscópico residual (se incluyen los focos microscópicos de células residuales).</p> <p>pNR: más de 1cm³ de tumor macroscópico residual.</p>
NSABP B-18	2002	<p>pCR: ausencia de células tumorales infiltrantes.</p> <p>pPR: presencia de células tumorales individuales o en pequeños grupos en un estroma desmoplásico o hialinizado.</p> <p>pNR: el tumor no muestra ninguno de los cambios descritos anteriormente.</p>
Miller y Payne	2003	<p>Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta.</p> <p>Grado 2 (pPR): reducción menor (inferior al 30%).</p> <p>Grado 3 (pPR): algo de reducción (entre el 30 y el 90%).</p> <p>Grado 4 (casi pCR): reducción marcada (superior al 90%).</p> <p>Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber CIS.</p>
Propuesta estatus axilar		<p>N-A: axila negativa verdadera.</p> <p>N-B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica.</p> <p>N-C: ganglios axilares positivos, pero con evidencias de respuesta terapéutica.</p> <p>N-D: ganglios axilares positivos inicialmente, pero negativizados tras tratamiento.</p>
International Expert Panel	2003	<p>Próximo a pCR: desaparición casi total del tumor infiltrante.</p> <p>Casi pCR: desaparición total o casi total del tumor infiltrante.</p> <p>Extensa pCR: ausencia de tumor infiltrante residual.</p> <p>Estricta pCR: ausencia de células tumorales en la mama</p> <p>pCRinf: presencia de solo CIS.</p> <p>Extensa pCRm+g: ausencia de tumor infiltrante residual en la mama y en los ganglios.</p>

		Estricta pCRm+g: ausencia de células tumorales en la mama y en los ganglios.
Japanese Breast Cancer Society	2004	Grado 0: ausencia de respuesta. Grado 1: escasa respuesta. (a) Respuesta leve. (b) Respuesta moderada superior a 1/3 de células tumorales, pero inferior a los 2/3. Grado 2: respuesta acentuada, superior a los 2/3 de las células tumorales. Grado 3: respuesta completa.
American Joint Committee on Cancer	2005	yT1: tumor residual de 2cm o menos. yT2: tumor residual de más de 2cm, pero de no más de 5cm. yT3: tumor residual de más de 5cm. yT4: tumor residual que invade pared torácica o piel. yN0: ausencia de metástasis ganglionares. yN1: metástasis en 3 o menos ganglios. yN2: metástasis en 4-10 ganglios. yN3: metástasis en más de 10 ganglios.
Carga tumoral residual	2007	RCB-I (pPR): respuesta parcial. RCB-II (pPR): respuesta parcial. RCB-III (pNR): quimiorresistencia.
Provenzano et al.	2015	RCp ó enfermedad residual en mama y gangliar. RCB: tamaño, celularidad, % Tis, nº ganglios positivos, tamaño de la metástasis más grande, RCB score. Estadio ypTN.
American Joint Committee on Cancer	2017	Respuesta completa clínica (RCc) ycTON0. Respuesta completa patológica (RCp) ypTON0 ó ypTisN0. La presencia de invasión linfoscular (ILV), o focos aislados de tumor excluyen la respuesta completa patológica. Respuesta parcial (RPa ó RPP): Disminución del tamaño o afectación T y/o N pero sin constituir RC. No respuesta (NR): No cambios o aumento del tamaño o afectación T y/o N.

Adaptación Tresserra F, Martínez MÁ, González-Cao M, Rodríguez I, Viteri S, Baulies S, et al. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. Rev Senol y Patol Mamar – 2013 (344).

Actualmente no hay datos que apoyen o refuten la repetición de ciertos marcadores biológicos en el tumor residual tras haber recibido tratamiento neoadyuvante, sin embargo, existen ciertas situaciones en la que podría ser beneficioso:

- Datos inconcluyentes en el diagnóstico inicial.
- Si en la pieza quirúrgica se ha objetivado una nula o muy reducida respuesta al tratamiento.
- Cuando se presentan distintas morfologías en tumores multifocales.

Se han realizado diferentes metaanálisis para identificar las posibles modificaciones que se pueden producir en los biomarcadores tras el tratamiento neoadyuvante. Estos cambios pueden implicar la administración de tratamientos adyuvantes diferentes y también pueden llegar a influir en el pronóstico. No está clara la base de estas variaciones, pero podría ser debido a la presencia, a nivel tumoral, de diferentes poblaciones celulares con distintos perfiles biológicos(232,233).

1.3.6 Asociación entre pRC y pronóstico en el subtipo molecular luminal B.

La quimioterapia neoadyuvante puede incrementar la pRC en subtipos moleculares como HER-2 + y triple negativo, pudiendo asociar un mejor pronóstico. Sin embargo, la función del tratamiento neoadyuvante en pacientes con tumor luminal B, no está bien especificada hasta el momento(234). Por ello, se está reforzando la investigación sobre los biomarcadores que podrían predecir la pRC y el pronóstico en este subtipo molecular y, así, presagiar que pacientes no van a obtener una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante (235).

- **Tamaño Tumoral.**

Los tumores de mama, independientemente del subtipo molecular, que presentan un menor tamaño parece que podrían manifestar una pRC con mayor asiduidad que los tumores que tienen tamaños más grandes, lo que llevaría probablemente a un mayor beneficio a modo de supervivencia(236).

En el estudio NBRST, las tasas de pRC que experimentaron las pacientes por estadio clínico T fueron en T1 de 28,2 %, T2 de 31,8 %, T3 de 18,8 % y T4 de 30,4 %. Así mismo, la tasa de pRC para los tumores en estadio T1 y T2 combinados fue estadísticamente significativamente mayor que la tasa de pRC observada en los tumores en estadio T3. Por lo que, se objetivo que la probabilidad de pRC se vio disminuida significativamente al aumentar el tamaño del tumor. Además, se dividió la variable tamaño tumoral en variable dicotómica, objetivándose que los

tumores con un tamaño igual o menor de 5 cm presentaban una mayor probabilidad de pRC en comparación con los tumores mayores de 5cm. Sin embargo, cuando se analizó el tamaño tumoral dentro de cada subtipo molecular, no se objetivaron diferencias significativas para el subgrupo luminal B ($p=0,286$), ni para el subgrupo HER-2 + ($p=0,123$)(237).

En el estudio realizado por Houvenaeghel et al.(238), no se observaron diferencias significativas en la pRC según el tamaño del tumor en ninguno de los subtipos analizados incluidas pacientes luminal B y luminal -HER.

En otro estudio, publicado recientemente que correlaciona la pRC con el tamaño tumoral y el impacto pronostico en pacientes con cáncer de mama localizado sometidas a tratamiento neoadyuvante entre los años 2005-2018, no relaciona el tamaño tumoral (cT previa al tratamiento) con una mayor supervivencia, en ninguno de los subtipos(239).

Por lo que, estos resultados favorecen a considerar el tratamiento neoadyuvante, independientemente de la clasificación molecular del tumor, ya que hasta el momento no se ha objetivado relación entre el tamaño tumoral, el subtipo molecular y la pRC.

- **Grado de diferenciación tumoral.**

Otro predictor que se está estudiando es el grado de diferenciación tumoral. En algunos estudios se ha objetivado que la presencia de tumores con alto grado (G3), se relaciona con un mejor pronostico en las pacientes que habían llevado tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Si nos centramos en las pacientes que presentan enfermedad luminal B, se observó que un grado alto se relacionaba con un mejor resultado en términos de pRC. No obstante, se necesitan más estudios para reafirman la influencia del grado con la pRC(240).

- **Patrón molecular y el estado de los receptores hormonales.**

Cuando se realiza el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama existe la posibilidad de que, tras el mismo y la cirugía, en la pieza quirúrgica se observe una respuesta completa, esta se ha relacionado con el patrón molecular del tumor(225), aunque, la expresión cuantitativa de dichos receptores ha sido menos estudiada, y no se conoce bien su relación con el pronóstico(221).

Los resultados del estudio de Jacques et al.(241), indicaron que el nivel cuantitativo de los receptores de estrógeno fue un predictor independiente de la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante. El porcentaje de receptor de estrógeno se relacionó con una disminución del tamaño tumoral y con la obtención de pRC, siendo las pacientes con un estado de RE mayor, las

que presentaron una menor reducción tumoral y una menor pRC. Establecieron el punto de corte para la asociación entre el tamaño tumoral y la pRC con los receptores hormonales entre un 60%-80%. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos para verificar estos hallazgos, para aplicar nuevas estrategias de tratamiento.

En otro estudio, se tuvo en cuenta los tumores que sobreexpresaban solamente RE y los tumores que presentaban positividad para ambos receptores (RE + y RP +), objetivándose una tendencia a la significación en las pacientes con RP negativos ya que presentaban tasas pRC mayores que las RP positivos(242).

Sin embargo, en la revisión sistemática llevada a cabo por Van Mackelenbergh, en la cual se revisó 10 ensayos clínicos incluyendo a 5613 pacientes con RE positivos que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia; se objetivó que los tumores que no presentaban RP presentaban tasas de pRC significativamente más altas en comparación con los tumores con RE + y RP + (11,2 % frente a 5,8 %, respectivamente, $p < 0,001$). En el análisis multivariado realizado puso de manifiesto que la no expresión de RP era un factor predictivo independiente de pRC (243).

Con todo esto, la presencia de expresión de RE inferior al 50% junto con la falta de RP, parece mostrar una probabilidad mayor de pRC, pero a la larga se relaciona con peores resultados(221).

Otra característica que debemos tener en cuenta a pesar de su escaso estudio es el papel predictivo de los subtipos moleculares intrínsecos.

En 2018 Haque et al.(244), evaluaron a las tasas de respuesta y de pRC y sus predictores, según el subtipo molecular, en mujeres con cáncer de mama que habían recibido quimioterapia neoadyuvante. De las 13939 pacientes 5941 (43%) correspondían a tumores luminal B. El subtipo molecular se consideró predictor independiente de pRC. Entre la población de luminal B se experimentaron diferentes porcentajes de pRC: 16,2% (RH +, HER 2-, alto grado), el 18,3% (triple positivo, sin trastuzumab) y el 30,9% (triple positivo, con trastuzumab). En comparación con el subtipo luminal A, los tumores luminal B tenía casi treinta veces más probabilidades de lograr una pRC. La supervivencia global a 5 años en la cohorte de luminal B fue del 98%. Sin embargo, la supervivencia global, no fue significativamente diferente entre luminal B y HER-2 ($p = 0,420$) o luminal B y TN ($p = 0,192$), pero en las pacientes con sobreexpresión de HER-2 se observó una supervivencia global mayor que en las pacientes triple negativo ($p = 0,016$).

Matsushita Ohara et al.(245), evaluaron la capacidad del subtipo intrínseco mediante PAM50 para predecir la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en una serie de 120 tumores RH+/HER-2-. La tasa de pRC fue del 1,9 % y el 9,4 % frente al 5,4 % y el 8,9 % en los tumores luminales A y B definidos por PAM50 e Inmunohistoquímica, respectivamente. Tan solo el subtipo luminal A determinado por PAM50 demostró de forma independiente la relación con la tasa de pRC en análisis univariado y multivariado.

En una revisión retrospectiva publicada recientemente, cuyo objetivo se basaba en identificar factores predictivos para enfermedad residual en la mama tras el tratamiento neoadyuvante, cuando se analizó la relación del subtipo molecular del tumor con pRC, se objetivó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes luminal B-HER-2- ($p < 0,005$), HER-2 positivo puro ($p < 0,001$) y triple negativo ($p < 0,001$), sin embargo en tumores de mama luminal A ($p = 0,39$) o luminal B HER-2 + ($p = 0,45$) no se objetivó(236).

- **Patrón histológico.**

El patrón histológico del tumor se ha relacionado con la respuesta al tratamiento neoadyuvante siendo los carcinomas de tipo lobulillar los que desarrollan una peor respuesta al tratamiento con quimioterapia independientemente del esquema de quimioterapia administrado. Por lo que el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante con patrón molecular luminal B es ambiguo debido a las bajas tasas pRC(246).

En esta línea se centró la investigación de Petruolo et al.(247), que incluyó 402 pacientes con cáncer de mama con RH positivos y HER-2 negativo que recibieron tratamiento neoadyuvante cuyo propósito consistía en comparar las tasas de pRC en la mama y a nivel ganglionar en pacientes con carcinoma ductal infiltrante y lobulillar infiltrante, y examinar el impacto de las características patológicas en la tasa de pRC y en la realización de cirugía conservadora. Del total de la muestra, el carcinoma lobulillar suponía un 23%. La pRC se objetivó en 1% de los carcinomas lobulillares y en un 6% de los carcinomas ductales. La pRC ganglionar y la realización de cirugía conservadora mamaria se objetivó en menor medida en el carcinoma lobulillar. Finalmente, se realizó un análisis univariado que puso de manifestó una asociación significativa entre la histología ductal, la ausencia de RP, una pobre diferenciación, una mayor pRC ganglionar y un aumento de cirugías conservadoras.

Tamirisa et al.(248), evaluaron la influencia de la secuenciación de la quimioterapia (neoadyuvante Vs adyuvante) en pacientes con cáncer de mama lobulillar infiltrante con ganglio positivos obtenidos de la Base Nacional De Datos sobre Cáncer entre los años 2004-2013. Las

pacientes que presentaban RH positivos suponían un 90,4% de la muestra. En el análisis de subconjunto que se llevó a cabo, comparó las pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante con RH + y RH -, como resultado se observó que las pacientes con RH - tuvieron una peor supervivencia global que las pacientes RH+(248).

Por lo que, se propone que la histología correspondiente a carcinoma lobulillar infiltrante presenta una biología tumoral diferente que predispone a una pobre respuesta a la quimioterapia independientemente del estado de los RH, además, los estudios demuestran que suelen presentar un grado bajo junto a un índice mitótico bajo-intermedio(246).

- **Valor inflamatorio pan-inmune (PIV).**

En diferentes estudios realizados se ha objetivado que la inflamación que se produce en el microambiente tumoral desarrolla el inicio y la progresión del tumor, escapando del sistema inmune y aumentando la agresividad tumoral. Este microambiente tumoral se encuentra compuesto por células que promocionan la angiogénesis y el crecimiento del tumor como son los neutrófilos, macrófagos, plaquetas...(236).

Fuca et al.(249), en su análisis en conjunto de los ensayos Valentino y TRIBE establecieron PIV como un nuevo biomarcador sanguíneo que se calcula integrando distintas poblaciones de células de sangre periférica que intervienen en la inmunidad como son: neutrófilos, plaquetas, monocitos y linfocitos. Según los estudios anteriormente nombrados, se objetivo que pacientes con puntuaciones bajas de PIV presentaban una supervivencia mejor. Además, en los últimos estudios, se considera que PIV podría representar un factor predictivo de pRC.

En uno de los principales metaanálisis llevado a cabo con el propósito de analizar si PIV se podría relacionar como factor pronostico en la pRC del cáncer de mama, demostró una relación entre PIV y la presencia de RE, aunque esta asociación aún no está clara fue estadísticamente significativa en este estudio(250). Además, en otro estudio llevado a cabo por Ligori et al.(251), se demostró que PIV es un predictor de supervivencia global en cáncer de mama HER-2 + (con/sin RH positivos), que recibieron tratamiento con trastuzumab-pertuzumab.

Por lo que este marcador que es fácil de detectar y calcular, ya que se requiere el recuento de células de sangre periférica que se pueden detectar en un hemograma de rutina, podría predecir la respuesta a tratamiento neoadyuvantes en cáncer de mama mediante la validación prospectiva y la confirmación de los resultados mediante estudios adicionales(249).

- **Ki67.**

Ki67 se considera una proteína nuclear no histona en proliferación que se encuentra en todas las fases del ciclo celular, a excepción de G0. La evaluación de Ki67 se suele llevar a cabo mediante la detección del antígeno Ki67, mediante un método inmunohistoquímico con un anticuerpo monoclonal anti-Ki67. Esta proteína se trata de un indicador destacado del grado de malignidad del tumor permitiendo clasificar el cáncer de mama, predecir la quimiosensibilidad de los tumores y evaluar el pronóstico de las pacientes(252).

La influencia del porcentaje del Ki67 sobre la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante es difícil de predecir. Se ha observado que los niveles de Ki67 previos al tratamiento (detectados en la biopsia), se pueden llegar a relacionar con la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, así como que los tumores que presentan niveles más elevados de Ki67 se correlacionan con una mayor respuesta al tratamiento(253).

Se han realizado esfuerzos para definir su papel como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, a pesar de esto no existe un valor umbral definido que determine qué pacientes lograrán una pRC y cuáles tendrán una falta de respuesta patológica al tratamiento(254).

En el estudio realizado por Díaz Botero et al.(255), que pretendía vislumbrar el impacto del cambio en la expresión de Ki67 en diferentes subtipos de cáncer de mama tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, demostró que Ki67 predice la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante objetivando que los pacientes que presentan una disminución en los valores de Ki67 tras el tratamiento presentan mejor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, aunque su relación con la expresión de RH y HER-2 es cuestionable; los pacientes luminal B HER-2 negativos que presentaron una disminución del porcentaje de Ki67 no presentaron una mayor pRC.

Sin embargo, el estudio presentado por Cabrera Galeana et al.(256), presentaba como objetivo evaluar los cambios en Ki67 como un factor pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general en pacientes que no alcanzaron pRC tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. En las pacientes con tumores luminal B se objetivó que la diferencia en la mediana de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre las pacientes que experimentaron una disminución del valor Ki67 fue estadísticamente significativa (supervivencia libre de enfermedad de 47 meses versus 36,2 meses, $p < 0,001$; supervivencia global 70,7 meses versus 52,9 meses, $p < 0,0001$).

Por lo que, valores elevados de Ki67 se relacionan con una mayor pRC, pero a la misma vez con peores resultados a largo plazo. Hoy en día, no se ha establecido un límite para la predicción ni para el pronóstico y no existe una relación fuerte entre Ki67 y la expresión de RH y HER-2(221).

2.-JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

Varios factores afectan el pronóstico del cáncer de mama, incluidas las características clínico-patológicas (edad del paciente, estado de los ganglios linfáticos, tamaño del tumor...), parámetros de biología molecular (RH, HER-2 y subtipo molecular), clasificación histológica y la respuesta a tratamientos llevados a cabo (TSP, cirugía, radioterapia...). Las características histológicas y moleculares tienen importantes implicaciones, tanto para la decisión terapéutica como en la estimación del pronóstico.

La indicación de tratamiento neoadyuvante ha aumentado de manera progresiva en las últimas décadas, siendo el tratamiento estándar en tumores triple negativo y HER-2+ puros mayores de 2 cm y/o con ganglio positivos, sin embargo, en los tumores con RH positivos y HER-2 negativo el tratamiento es más controvertido.

Actualmente, las indicaciones del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama luminal son principalmente: lograr llevar a cabo cirugía en casos en los que ésta no es posible o incrementar las cirugías conservadoras de la mama en casos en los que se precisa de mastectomía de inicio; determinar la respuesta al tratamiento sistémico y tratar la eventual enfermedad micrometastásica, no evidente, que pueda haberse establecido de forma inicial.

Definir la respuesta clínica o radiológica y la respuesta patológica completa de las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante es importante, debido a que la respuesta completa patológica es un marcador de mejor pronóstico y se relaciona con mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión en algunos subtipos moleculares de cáncer de mama.

El tipo luminal B comprende el 20% de los cánceres de mama invasivos. La expresión de RE es positiva, mientras que la expresión de RP como la sobreexpresión de HER-2 es variable (positiva o negativa). La tasa del índice de proliferación expresada por Ki67 y los grados de diferenciación tumoral suelen ser más elevados que otros tipos de cáncer de mama. Presenta, con mayor frecuencia, un tamaño tumoral mayor de 2 cm en el momento del diagnóstico, una mayor asociación con variantes histológicas poco diferenciadas del carcinoma mama, características que traducen un comportamiento biológico más agresivo y un pronóstico desfavorable. La respuesta a la terapia endocrina y a la quimioterapia es variable, al igual que su pronóstico(257).

La tasa de pRC en los tumores luminal B oscila entre un 15-18%, aunque en la mayoría de las series se sitúa cerca del 10% y su papel pronóstico a penas se ha demostrado en algunas series.

Si existe evidencia que relaciona que la quimioterapia neoadyuvante permite un mayor número de cirugías conservadoras de hasta un 50-60%, aunque la conversión a nivel de positividad de ganglios axilares es menor, en torno al 25% en la mayoría de las series(258). Por lo que, se puede plantear la quimioterapia neoadyuvante para conseguir un menor tamaño tumoral permitiendo un mayor número de cirugías conservadoras en tumores luminal B.

Sin embargo, es muy complejo el poder identificar las propiedades biológicas, clínicas y patológicas en este subtipo molecular, que permitan establecer de manera sólida el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante a nivel de pRC(221).

Los datos clínicos, histológicos y anatomopatológicos proporcionados por la biopsia previa al tratamiento podrían ser determinantes para conocer el grado de respuesta a la neoadyuvancia en paciente diagnosticadas de cáncer de mama invasivo luminal B y así poder relacionarlos con la evolución de la enfermedad.

Tras la revisión bibliográfica realizada, así como con base en la experiencia clínica, se plantea como hipótesis de trabajo que el conocimiento de los factores predictores de respuesta patológica completa proporcionará la selección de aquellas pacientes que se beneficiarían de estos tratamientos permitiendo definir a las pacientes candidatas a recibir este esquema, o, por el contrario, buscar alternativas terapéuticas para las pacientes potencialmente resistentes.

La prioridad de los objetivos se ha centrado en la respuesta completa tumoral, debido a la menor muestra obtenida a nivel de respuesta ganglionar axilar.

3.-OBJETIVOS.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar variables clínico-patológicos predictivas de respuesta patológica completa tumoral en pacientes con cáncer de mama luminal B sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar variables clínico-patológicos predictivas de respuesta patológica completa a nivel axilar en pacientes con cáncer de mama luminal B sometidas a terapia sistémica primaria.
- Determinar variables clínico-patológicos predictivas de respuesta patológica completa a nivel axilar y tumoral en pacientes con cáncer de mama luminal B sometidas a quimioterapia neoadyuvante.
- Evaluar el valor predictivo de la respuesta patológica completa de las diferentes ratios e índices entre neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas.
- Elaborar un modelo predictivo, con dichas variables, dirigido a predecir la respuesta completa patológica en pacientes con cáncer de mama luminal B sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

4.-MATERIAL Y MÉTODOS.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio clínico observacional, retrospectivo, abierto, de análisis de cohorte histórica, unicéntrico, sobre una base poblacional.

4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA.

La población del estudio está formada por las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama estadios I, II, III (luminal B - RH positivos con HER-2neu positivo/negativo) tratadas mediante tratamiento sistémico neoadyuvante y posterior cirugía con o sin radioterapia adyuvante de forma consecutiva, entre los años 2018 y 2023, en la Unidad de Mama del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia.

La estadificación llevada a cabo de la enfermedad fue homogénea e incluyó estudio mamario y ganglionar, así como estudio de extensión.

Las pacientes recibieron tratamiento estándar, según las recomendaciones de las guías clínicas nacionales e internacionales, actualizadas con fecha de inicio del tratamiento y reflejadas en los procedimientos normalizados de trabajo de la Unidad de la Mama del HCUVA. Además, se incluyeron pacientes pertenecientes a ensayos clínicos, recogidos a continuación.

Las pacientes antes de recibir tratamiento neoadyuvante se les realizó estudio diagnóstico locorregional y a distancia para descartar enfermedad diseminada al diagnóstico. Se llevó a cabo biopsia de la enfermedad mamaria y a nivel ganglionar para una correcta filiación.

4.3 FUENTE DE DATOS.

Al ser un estudio observaciones retrospectivo, se recopiló información de las pacientes objeto del estudio tales como datos clínico-epidemiológicos, sobre los tratamientos realizados (TSP, cirugía, radioterapia), resultados anatomopatológicos y variables analíticas, mediante la revisión de la historia clínica de las pacientes.

La base de datos utilizada ha sido la elaborada a partir de los datos proporcionados por el servicio de Oncología médica, Cirugía General y Digestivo y Oncología radioterápica, incluyendo a las pacientes anteriormente mencionadas en el intervalo descrito.

Para la consulta de las variables de cada paciente, se ha utilizado la base de datos administrativa en la práctica clínica asistencial (programa informático SELENE). Para la recogida de los datos que no se encontraban en la base informática, se ha solicitado al servicio de Archivo y Codificación las historias clínicas físicas.

4.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y BASE DE DATOS.

La base de datos inicial constaba de 502 pacientes, en la que se habían incluido las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama, sin distinción inmunohistoquímica, incluyendo luminal A, luminal B, triple negativo y HER-2 tratadas con quimioterapia neoadyuvante, entre los años 2018 y 2023 en el HCUVA.

Todas las pacientes recibieron tratamiento en el servicio de Oncología Médica del HCUVA y debían disponer de un seguimiento adecuado (fecha de última actualización: diciembre de 2023).

Se han recogido los datos del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) elaborado (anexo 1), para su posterior análisis estadístico.

4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos, la base definitiva fue de **244** pacientes.

4.5.1 Criterios de inclusión.

- Sexo femenino.
- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de carcinoma de mama confirmado histológicamente.
- Subtipo molecular luminal B (HER-2+ / HER-2 -): RE + y/o RP \geq 1%, Ki67 \geq 20%, HER 2 +/-.
- Tratamiento oncológico neoadyuvante a la cirugía.
- Tratamiento quirúrgico posterior con o sin radioterapia adyuvante posterior.
- Disponibilidad de historias clínicas (en formato papel o electrónico).

4.5.2 Criterios de exclusión.

- Subtipo molecular correspondiente con luminal A, triple negativo, HER-2 puro.
- Enfermedades infecciosas, hematológicas o en tratamiento con fármacos inmunomoduladores (corticosteroides, ciclosporina).
- Enfermedad diseminada desde el diagnóstico (estadio IV).
- No haber tenido tratamiento previo con quimioterapia neoadyuvante.
- Historia clínica incompleta (en las que no es posible recabar al menos el 80% de la información de las variables consideradas en cada caso) o no disponible.
- Cáncer de mama en varones.

4.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables analizadas incluyeron información clínica, anatomo-patológica, aspectos terapéuticos, y variables necesarias para la evaluación de resultados.

4.6.1 Variables demográficas y clínicas.

Las variables demográficas y clínicas se obtuvieron de la historia clínica tras revisar los documentos en papel y los sistemas de historia electrónica mediante el programa SELENE. Las variables demográficas y clínicas incluidas fueron categorizadas como se describen a continuación:

Variables demográficas

- Código de identificación del paciente (anonimizado).
- Fecha de diagnóstico (referencia: fecha de la primera biopsia disponible): día (DD)/mes (MM)/año (AA).
- Edad al diagnóstico: expresada en años.

Antecedentes personales

- Talla: altura en metros.
- Peso: en kilogramos.
- IMC/índice de masa corporal: razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo. 18,5-24,9: rango de peso normal/≥25,0-29,99: rango de sobrepeso/ ≥30-34,99: rango de obesidad leve/ ≥35 - 39,99: rango de obesidad media / ≥40: rango de obesidad mórbida.

- Hipertensión arterial tratada farmacológicamente (HTA): no /si/desconocido.
- Diabetes Mellitus (DM): no /si/desconocido.
- Dislipemia (DLP): no /si/desconocido.
- Hábito tabáquico: no /si/desconocido.
- Antecedentes familiares primer grado de cáncer de mama: no /si/desconocido.
- Antecedentes personales de patología mamaria: no /si/desconocido.
- Tipo de antecedente de patología mamaria: patología fibroquística, fibroadenoma, hiperplasia, carcinoma intraductal, mastitis de repetición.

Variables Ginecológicas

- Menopausia: no /si/desconocido.
- Edad menopausia: edad expresada en años.
- Gestaciones: no /si/desconocido.
- Nº de gestaciones: número de gestaciones a término.
- Edad de primera gestación: edad expresada en años.
- Lactancia: no /si/desconocido. Considerando “si” cuando fue mayor a 3 meses.
- Menarquia: edad expresada en años.
- Anticonceptivos orales: no /si/desconocido.
- Tiempo de toma de anticonceptivos: expresado en años.
- Antecedente de tratamiento de fertilidad: no /si/desconocido.
- ELEE (exposición estimada a lo largo de la vida a estrógenos): en pacientes premenopáusicas se calcularía la edad actual menos la edad de la menarquía restando 1 año por cada embarazo a término. En pacientes postmenopáusicas el cálculo correspondería a la edad de la menopausia menos la edad de la menarquia menos 1 año por cada embarazo a término.

Tabla 12: Variables clínicas, demográficas y derivadas.

NOMBRE DE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR - UNIDADES
Variables demográficas		
Fecha diagnostico	Fecha	DD/MM/AA.
Variables A. personales		
Talla	Cuantitativa continua	Metros
Peso	Cuantitativa continua	kilogramos
HTA	Categórica nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
DM	Categórica nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
DLP	Categórica nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
Hábito tabáquico	Categórica nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
A familiares 1º grado	Categórica nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
A personales de patología mamaria	Categórica nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
Tipo de patología mamaria	Categórica nominal	0: Fibroquística/ 1: Fibroadenoma/2: Hiperplasia/ 3: Intraductal/4: Fibroadenoma + quiste/5: Mastitis de repetición
Variables ginecológicas		
Menopausia	Categórica nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
Edad Menopausia	Cuantitativa discreta	Años
Gestaciones	Categórica nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
Nº Gestaciones	Cuantitativa discreta	Gestaciones a término.
Edad primera gestación	Cuantitativa discreta	Años
Lactancia	Categórica Nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.

Edad Menarquia	Cuantitativa discreta	Años
Anticonceptivos orales	Catagórica Nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
Tiempo anticonceptivos	Cuantitativa discreta	Años
Tratamiento fertilidad	Catagórica Nominal	0: No /1: Si/2: Desconocido.
Variables derivadas		
Edad al diagnostico	Cuantitativa discreta	Años
IMC	Cuantitativa continua	Kilogramos/m ²
ELEE	Cuantitativa discreta	Años

HTA: hipertensión arterial; DLP: Dislipemia; A: antecedentes; IMC: Índice de masa corporal; ELEE: exposición estimada a lo largo de la vida a estrógenos.

4.6.2 Variables diagnosticas previas al tratamiento neoadyuvante.

Los datos relacionados con las pruebas de imagen diagnósticas (mamografía, ecografía mamaria o RMN mama), se han obtenido de la revisión de los informes de radiodiagnóstico. Los datos relativos a la clasificación histológica y molecular, obtenidos tras la revisión de los informes de anatomía patológica de las BAG realizadas al diagnóstico

Variables de imagen preneoadyuvancia

- Focalidad: unifocal / múltiple.
- BIRADs inicial: 1, 2, 3, 4a, 4b, 4c, 5, 6.

Variables anatomopatológicas pretratamiento (de la BAG).

- Subtipo histológico: Ductal NOS/Lobulillar NOS/Ductal in situ/Lobulillar in situ/otros/desconocido.
- Grado de diferenciación tumoral: modificación Nottingham de la escala Scarff-BloomRichardson: 1/2/3/desconocido.
- Subtipo molecular: luminal: HER2 positivo/HER 2 negativo.
- RE: + / -. También se subclasifica en RE 10%, 20%, 30%, 50%, con base a cálculos preliminares.

- RP: + \geq 1%, - < 1%.
- Ki67: + \geq 20%, - < 20%. También se clasifica el Ki67 considerando el corte del 30%, en base a resultados del Consenso St. Gallen 2021.
- Mutaciones patogénicas: BRCA1/BRCA2/otros/no/desconocido.
- Invasión linfocascular/ILV: presente/ausente/desconocido.
- P53: presente/ausente/desconocido.
- E-caderina: presente/ausente/desconocido.
- Citoqueratina 19: presente/ausente/desconocido.
- Carcinoma in situ/CIS: si/no/desconocido.
- Grado nuclear carcinoma in situ: 1/2/3/desconocido/no identificable.
- Índice mitótico: desconocido/ Socre 1/ Score 2/ Score 3.
- Estadificación: AJCC 8ªed patológica ypT.../ ypN...

Tabla 13: Variables de imagen preneoadyuvancia y anatomopatológicas pretratamiento (BAG).

NOMBRE DE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR- UNIDADES
Pruebas de imagen pre-neoadyuvancia		
Focalidad	Categórica nominal	0: Unifocal/1: Múltiple
BIRADs inicial	Categórica nominal	0: BIRADs 0 /1: BIRADs1/ 2: BIRADs2/ 3: BIRADs3/ 4: BIRADs4/ 5:BIRADs4a/ 6:BIRADs4b/ 7:BIRADs 4c/ 8: BIRADs5/ 9:BIRADs 6
Variables AP de la BAG		
Subtipo histológico	Categórica nominal	0: Ductal/1: Lobulillar/ 2: Ductal in situ/ 3: Lobulillar in situ/4: Adenocarcinoma/ 5: Lobulillar + ductal/ 6:

		Desconocido/ 7: Ductal con diferenciación neuroendocrino
Grado de diferenciación tumoral	Categórica ordinal	0: 1/ 1: 2/ 2: 3/ 3: Desconocido
RE	Cuantitativa continua	% de positividad
RP	Cuantitativa continua	% de positividad
Ki67	Cuantitativa continua	% de positividad
HER 2	Categórica binaria	0: Negativo, 1: Positivo
P53	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/2: Desconocido
E-caderina	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/2: Desconocido
Citoqueratina 19	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/2: Desconocido
ILV	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/2: Desconocido
Ca in situ	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/2: Desconocido
Grado in Situ	Categórica ordinal	0: 1/ 1: 2/ 2: 3/ 3: Desconocido.
Índice mitótico	Categórica ordinal	0: Desconocido/ 1: Score 1/ 2: Score 2/ 3: Score 3
Mutaciones	Categórica nominal	0: No/ 1: BRCA 1/ 2: BRCA 2/ 3: Otras.
Estadio clínico	Categórica ordinal	0: Tis N0 M0 0 1: T1 N0 M0 IA

		<p>2: T0 N1mi M0 IB</p> <p>3: T1 N1mi M0 IB</p> <p>4: T0-T1 N1 M0 IIA</p> <p>5: T2 N0 M0 IIA</p> <p>6: T2 N1 M0 IIB</p> <p>7: T3 N0 M0 IIB</p> <p>8: T0-T1-T2-T3 N2 M0 IIIA</p> <p>9: T3 N1 M0 IIIA</p> <p>10: T4 N0-N1-N2 M0 IIIB</p> <p>11: Cualquier T N3 M0 IIIC</p>
cT	Categórica ordinal	<p>0: T1mi</p> <p>1: T1a</p> <p>2: T1b</p> <p>3: T1c</p> <p>4: T2</p> <p>5: T3</p> <p>6: T4a</p> <p>7: T4b</p> <p>8: T4c</p> <p>9: T4d</p>
cN	Categórica ordinal	<p>0: N0</p> <p>1: cN1</p>

BRCA: Breast Cancer gene; P53: proteína tumoral 53; BI-RADS: breast imaging and Reporting and Data Base System; HER-2: Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano; RE: Receptor de estrógeno; RP: Receptor de Progesterona; CSI: Cuadrante superointerno; CSE: Cuadrante superoexterno; CII: Cuadrante inferointerno; CIE: Cuadrante inferoexterno; LICS: Línea intercuadrántica superior; LICI: línea intercuadrántica inferior; LICE: Línea intercuadrántica externa; UCS: Unión de cuadrantes superiores; ILV: Invasión linfovascular.

4.6.3 Variables tratamiento sistémico.

Para la correcta evaluación de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica, se llevó a cabo la revisión de aspectos relativos al tratamiento neoadyuvante, quirúrgico y adyuvante. Todas las pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante según diferentes esquemas de tratamiento, así como anti-HER2 en aquellas pacientes cuyos tumores eran HER-2+. Las variables y su clasificación se detallan en la siguiente tabla.

- Tratamiento sistémico administrado: neoadyuvante/adyuvante/ambos/ desconocido.
- Tipo de esquema empleado:
 - Con antraciclinas (AC/FEC/mitoxantrone/epirrubicina/myocet).
 - Con antraciclinas y taxanos (AC-paclitaxel/AC-TC/taxotere).
 - Sin antraciclinas (TC/carboplatino-paclitaxel/carboplatino gemcitabina/ CMF).
 - Con bloqueo anti-HER2 (trastuzumab-pertuzumab).
 - TCH-P: Docetaxel-Carboplatino- Trastuzumab – Pertuzumab.
 - Ensayo Clínico (Anexo 2):
 - AWARE-1
 - TRIO 038
 - VALENTINE
 - IMPASSION 50
- Fecha de inicio: DD/MM/AA.
- Fecha de fin: DD/MM/AA.
- Número de ciclos de QT.
- Reducción de dosis: número de ciclos afectados.
- % de reducción de dosis de cada ciclo afecto.
- Fármaco al que se le aplica la reducción de dosis.
 - Antraciclinas.
 - Taxanos.
 - Otros.

- Uso de densidad de dosis.
 - Dosis.
 - Tiempo entre ciclos de QT.
- Interrupciones: si/no/desconocido.
- Causa de la interrupción.
- Nº ciclos afectados por la interrupción.
- Suspensión del tratamiento: si / no.
- Causa de suspensión del tratamiento.
- Toxicidades.
- Duración total: expresado en días desde fecha del primer ciclo administrado al último.

Tabla 14: Variables tratamiento sistémico.

NOMBRE DE VARIABLES	TIPO DE VARIABLES	VALOR- UNIDADES
Tratamiento sistémico	Categórica nominal	0: Neoadyuvante/ 1: Adyuvante/ 2: Ambos / 3: Desconocido
Esquema neoadyuvante	Categórica nominal	0: Con antraciclinas/ 1: A+T /2: Sin AC/ 3: AC+T + TTZ +PTZ/ 4: EC AWARE-1/ 5: TRIO 038/ 6: VALENTINE1/ 7: VALENTINE2/ 8: TC-DOCE/CFM/ 9: IMPASSION 050/ 10: AWARE1/ 11: TCH-P
Fecha de inicio	Fecha	DD/MM/AA
Fecha de fin	Fecha	DD/MM/AA
Número de ciclos	Cuantitativa discreta	Número de ciclos
Reducción de dosis	Categórica binaria	0: No / 1: Si

% de reducción de dosis	Cuantitativa continua	% de dosis
Nº ciclos afectos reducción	Cuantitativa discreta	Número de ciclos
Reducción antraciclinas	Categórica binaria	0: No / 1: Si
Reducción taxanos	Categórica binaria	0: No / 1: Si
Reducción otros fármacos	Categórica binaria	0: No / 1: Si
Densidad de dosis	Categórica binaria	0: No / 1: Si
Interrupciones	Categórica binaria	0: No / 1: Si
Causa interrupción	Categórica nominal	0: FOD sin neutropenia/ 1: neutropenia/ 2: Neuropatía 3: Mucositis/ 4: Disestesias/ 5: TEP/ 6: IVRA/ 7: Flemón/ 8: Toxicidad hepática G3/ 9: Covid +/ 10: Neumonía/ 11: Flebitis/ 12: ITU complicada/ 13: Reacción infusional a taxano/ 14: Neuropatía + neutropenia/ 15: Molestias Gastrointestinales/ 16: Cardiotoxicidad/ 17: Parto/ 18: Rectitis/ 19: Astenia/ 20: Diarrea grado IV.
Nº Ciclos interrupción	Categórica nominal	Número de ciclos.
Suspensión	Categórica binaria	0: No / 1: Si
Causa Suspensión	Categórica nominal	0: Neutropenia/ 1: Neuropatía/ 2: Abandono/ 3: Diseminación/mtx/ 4: Progresión local/ 5: Neuropatía G3 + toxicidad dérmica/ 6: Astenia/ 7: Tox hepática/ 8: Mucositis/

		9: Cardiotoxicidad: IC/ 10: Diarrea grado IV.
Toxicidad	Categoría nominal	0: No/ 1: Neutropenia/ 2: Neuropatía/ 3: Mucositis/ 4: Disestesias/ 5: Neuropatía + Neutropenia/ 6: Hepática grado 2/ 7: Hepática G3/ 8: Tox hepática + neutropenia/ 9: Tx dérmica + neuropatía/ 10: Astenia/ 11: Cardiotoxicidad: IC/ 12: Anemia y neutropenia/ 13: Diarrea grado IV
Variables derivadas		
Duración total	Cuantitativa discreta	Fecha fin QT-Fecha inicio QT

A+T: Antraciclinas + taxanos; TTZ: Trastuzumab; PTZ: pertuzumab; EC: ensayo clínico; TC: taxanos; TCHP: docetaxel más carboplatino más trastuzumab más pertuzumab; FOD: Fiebre de origen desconocido; TEP: tromboembolismo pulmonar; IVRA: infección de las vías respiratorias alta; ITU: Infección del tracto urinario; G: grado; IC: insuficiencia cardíaca; Tox: toxicidad; IA: inhibidor de la aromatasas; aLHRH: Análogos de LHRH; T-DM1: trastuzumab emtansina; TCH: Docetaxel-Carboplatino-trastuzumab.

4.6.4 Variables de imagen precirugía.

- Respuesta imagen a la neoadyuvancia (RECIST 1.1): respuesta completa (disminución del 100%) / respuesta parcial (disminución entre el 30-100%) / enfermedad estable (disminución menor del 30% o aumento menor del 20%) / progresión de la enfermedad (aumento superior al 20%).
- Tamaño (máximo) en imagen (mamografía, ecografía, RMN).
- Modalidad de respuesta: concéntrica / fragmentada/ desconocida.

Tabla 15: Variables pruebas de imagen precirugía.

NOMBRE DE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR-UNIDADES
Respuesta por imagen	Catagórica nominal	0: Completa/ 1: Parcial/ 2: Estable/ 3: Progresión/ 4: Desconocido/ No estudio.
Tamaño máximo	Cuantitativa continua	Milímetros
Modalidad de respuesta	Catagórica nominal	0: Concéntrica/ 1: Fragmentada/ 2: Desconocido

4.6.5 Variables tratamiento quirúrgico.

- Fecha cirugía: DD/MM/AA.
- Técnica: conservadora / mastectomía.
- BSGC: negativa/ positiva / desconocida.
- Tipo de afectación de BSGC: no afecta/ células tumorales aisladas (CTA)/ micrometástasis/ macrometástasis.

Tabla 16: Variables tratamiento quirúrgico.

NOMBRE DE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR-UNIDADES
Fecha cirugía	Fecha	DD/MM/AA.
Técnica quirúrgica	Catagórica nominal	0: Conservadora/ 1: Mastectomía/ 2: Desconocido.
BSGC	Catagórica nominal	0: Negativa/1: Positiva/ 2: Desconocida.
Afectación BSGC	Catagórica nominal	0: No Afecta/ 1: CTA/ 2: Micrometastasis/ 3 Macrometastasis.

4.6.6 Variables anatomopatológicas postratamiento (de la PIEZA QUIRÚRGICA).

- Tamaño (residual): tamaño máximo en milímetros.
- Extensión extracapsular/ECE: presente/ausente/ desconocido.
- Invasión linfovascular/ILV: presente/ausente/desconocido.
- Invasión perineural/IPN: presente/ausente/desconocido.
- Grado diferenciación tumoral: modificación Nottingham de la escala Scarff-Bloom Richardson: 1/2/3/desconocido.
- Carcinoma in situ/CIS: sí/no/desconocido.
- % CIS (en caso de existir).
- Grado nuclear carcinoma in situ: 1/2/3/desconocido/no identificable.
- Focalidad: único /multifocal /multicéntrico.
- Márgenes quirúrgicos: libres (>3mm) /próximos (<2mm) /afectos/desconocido.
- Estadificación: AJCC 8ªed patológica ypT.../ ypN...
- Clasificación Miller y Payne tumoral: G0 / G1 / G2 / G3 / G4 / G5.
 - Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta.
 - Grado 2 (pPR): reducción menor (inferior al 30%).
 - Grado 3 (pPR): algo de reducción (entre el 30 y el 90%).
 - Grado 4 (casi pCR): reducción marcada (superior al 90%).
 - Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber CIS.
- Clasificación Miller y Payne ganglionar: A / B / C / D.
 - N-A: axila negativa verdadera.
 - N-B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica.
 - N-C: ganglios axilares positivos, pero con evidencias de respuesta terapéutica.
 - N-D: ganglios axilares positivos inicialmente, pero negativizados tras tratamiento.

Tabla 17: Variables tratamiento anatomopatológicas de la pieza quirúrgica.

NOMBRE DE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR-UNIDADES
Tamaño residual	Cuantitativa continua	Milímetros
ECE	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/ 2: Desconocido
ILV	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/ 2: Desconocido
IPN	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/ 2: Desconocido
Grado diferenciación	Categórica ordinal	0: 1/ 1: 2/ 2: 3/ 3: Desconocido/ 4: No identificable.
Carcinoma in situ	Categórica nominal	0: Ausente/ 1: Presente/ 2: Desconocido.
% carcinoma in situ	Cuantitativa continua	% de presencia
Grado Ca in situ	Categórica ordinal	0: 1/ 1: 2/ 2: 3/ 3: Desconocido/ 4: No identificable.
Índice mitótico	Categórica ordinal	0: Desconocido/ 1: Score 1/ 2: Score 2/ 3: Score 3
Focalidad	Categórica nominal	0: Único/ 1: Multifocal/ 2: Multicéntrico/ 3: Fragmentada.
Márgenes quirúrgicos	Categórica nominal	0: Libre/ 1: Próximos/ 2: Afectos/ 3: Desconocidos
Estadificación	Categórica ordinal	0: Tis N0 M0 0 1: T1 N0 M0 IA 2: T0 N1mi M0 IB

		<p>3: T1 N1mi M0 IB</p> <p>4: T0-T1 N1 M0 IIA</p> <p>5: T2 N0 M0 IIA</p> <p>6: T2 N1 M0 IIB</p> <p>7: T3 N0 M0 IIB</p> <p>8: T0-T1-T2-T3 N2 M0 IIIA</p> <p>9: T3 N1 M0 IIIA</p> <p>10: T4 N0-N1-N2 M0 IIIB</p> <p>11: Cualquier T N3 M0 IIIC</p> <p>12: Cualquier T Cualquier N M1 IV</p> <p>13: ypT0 ypN0</p> <p>14: ypTis N1</p> <p>15: T1c Nx</p>
ypT	Catégorica ordinal	<p>0: T1mi</p> <p>1: T1a</p> <p>2: T1b</p> <p>3: T1c</p> <p>4: T2</p> <p>5: T3</p> <p>6: T4a</p> <p>7: T4b</p> <p>8: T4c: T4a +T4b</p> <p>9: T4d</p> <p>10: ypTx</p>

		11: ypT0 12: ypTis
ypN	Categórica ordinal	0: ypN0 1: ypN0(i+) 2: ypN0(mol+) 3: ypN1mi 4: ypN1a 5: ypN1b 6: ypN1c: pN1a + pN1b. 7: ypN2a 8: ypN2b 9: ypN3a 10: ypN3b 11: ypN3c
Clasificación tumoral MyP	Categórica ordinal	0: G0/ 1: G1/ 2: G2/ 3: G3/ 4:G4/5: G5.
Clasificación ganglionar MyP	Categórica ordinal	0: A/ 1: B/ 2:C/ 3:D

ENE: extensión extracapsular; ILV: invasión linfovascular; IPN: invasión perineural; MyP: sistema Miller Payne.

4.6.7 Variables analíticas.

Se recogieron diferentes parámetros analíticos de los hemogramas de rutina de la base de datos de laboratorio, realizados a las pacientes antes y después del tratamiento neoadyuvante. El recuento sanguíneo periférico se realizó justo antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante (tiempo máximo: dos semanas) y tras finalizar el tratamiento con quimioterapia (tiempo máximo: dos semanas, siempre antes de la cirugía).

Con los datos obtenidos se llevó a cabo las siguientes determinaciones:

- Índice de inflamatorio sistémico (SII).
- Índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI).
- Valor panimmune inflamatorio (PIV).

Para ello, se realizaron los siguientes cálculos:

- SII: P (plaquetas) \times N (neutrófilos)/ L (linfocitos).
 - Pre-neoadyuvancia.
 - Pre-quirúrgico.
- SIRI: M (monocitos) \times N (neutrófilos)/ L (linfocitos).
 - Pre-neoadyuvancia.
 - Pre-quirúrgico.
- PIV: N (neutrófilos) \times P (plaquetas) \times M (monocitos) / L (Linfocitos).
 - Pre-neoadyuvancia.
 - Pre-quirúrgico.

Además, se llevó a cabo la recogida del Ca 15.3, antes de iniciar la terapia neoadyuvante (tiempo máximo: dos semanas), tras finalizar el tratamiento con quimioterapia (tiempo máximo: dos semanas, siempre antes de la cirugía) y tras realizarse el tratamiento quirúrgico (hasta 60 días tras el mismo):

- Ca 15.3
 - Pre-neoadyuvancia.
 - Pre-quirúrgico.
 - Post-cirugía.

Todas las analíticas se llevaron a cabo de forma centralizada de acuerdo con los procedimientos operativos estandarizados.

4.6.8 Variables de seguimiento.

- Fecha del primer tratamiento administrado (el del primer ciclo de QT neoadyuvante): DD/MM/AA.
- Intervalo diagnóstico -quimioterapia: expresado en días entre el resultado de la biopsia y la primera sesión de QT.
- Intervalo diagnóstico-cirugía: expresado en días entre el resultado de la biopsia y la fecha de la cirugía.
- Intervalo 1º quimioterapia neoadyuvante-cirugía: expresado en días entre el primer ciclo de quimioterapia neoadyuvante y la cirugía.
- Intervalo última quimioterapia neoadyuvante-cirugía: expresado en días entre el último ciclo de quimioterapia neoadyuvante y la cirugía.

Tabla 18: Variables de seguimiento.

NOMBRE DE VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR-UNIDADES
Fecha diagnostico	Fecha	DD/MM/AA
Fecha inicio QT	Fecha	DD/MM/AA
Fecha Fin QT	Fecha	DD/MM/AA
Fecha de la cirugía	Fecha	DD/MM/AA
Variables derivadas		
Tº Dx-QT	Cuantitativa continua	Fecha inicio QT – fecha diagnóstica
Tº Dx-Qx	Cuantitativa continua	Fecha cirugía – fecha diagnóstica
Tº 1º QT-Qx	Cuantitativa continua	Fecha cirugía – fecha inicio QT
Tº última QT-Qx	Cuantitativa continua	Fecha cirugía – fecha fin QT

QT: quimioterapia; Tº: Tiempo; Dx: diagnostico; Qx: Cirugía.

4.7 RECOGIDA DE DATOS Y SELECCIÓN DE CASUÍSTICA.

Se procedió al reclutamiento de las pacientes, seleccionando aquellas que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se asignó un código numérico de forma anónima a cada paciente para ser incluido en la base de datos y en el CRD.

Posteriormente, para completar la base de datos, se recopilaron los datos que conciernen a las diferentes variables del estudio anteriormente indicadas.

En un primer análisis del CRD, se han analizado los datos con el fin de detectar y solventar datos perdidos o incoherentes (Figura 2). La última corrección, validación y cierre definitivo del mismo para su análisis estadístico final se ha producido en enero 2024.

Para realizar el subanálisis entre casos con y sin sobreexpresión de HER-2 neu, se clasificaron en los correspondientes grupos (Figura 2).

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.8.1 Análisis estadístico descriptivo.

Los datos demográficos y otras características basales de los sujetos del estudio se describieron mediante índices estadísticos descriptivos, para el global de los pacientes y para cada uno de los grupos de pacientes en estudio.

Las condiciones de aplicación de los análisis estadísticos se han verificado previamente a los mismos.

Las variables continuas se han descrito utilizando medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) cuando presentan distribución normal y como mediana y rango cuando no tienen una distribución normal. Mientras que las variables categóricas se han descrito a través de tablas de frecuencia absoluta y relativa.

4.8.2 Análisis estadístico inferencial.

4.8.2.1 Estudio de normalidad y homocedasticidad.

Se ha verificado la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov – Smirnov y la homocedasticidad mediante la prueba de Levene.

4.8.2.2 Estudio de asociación.

Se compararon las características basales mostradas por los participantes en el estudio. Las pruebas estadísticas se realizaron dependiendo de la naturaleza de las variables. La comparación de variables categóricas se realizó mediante el test de Chi-Square. Cuando las condiciones necesarias para la correcta aplicación de dicho test no ha sido la adecuada, se ha llevado a cabo el test exacto de Fisher.

Por otro lado, la comparación de variables continuas cuando seguían la normalidad se ha realizado el test t-Student, mientras que cuando las variables no presentaban normalidad se realizó el análisis mediante pruebas no paramétricas, test de U-Mann-Whitney.

Para aquellas variables cuantitativas significativas, se llevaron a cabo la realización de Curvas ROC (Received Operating Characteristic) con el AUC (área bajo la curva) y posterior Índice de Youden para detectar el punto de corte de esa variable.

Se realizaron estudios de correlaciones entre las variables mediante el test de Pearson o Spearman en función de la normalidad de las variables analizadas.

Se procedió a la realización de un análisis multivariable para determinar la posibilidad de existencia de variables confusoras o modificadoras.

4.8.2.3 Análisis de regresión logística multivariante.

Se realizó el análisis de la asociación de cada variable (tenida en cuenta de manera independiente) con el resultado obtenido en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica (pRC tumoral y pRC total). Para llevarlo a cabo se utilizó un análisis de regresión logística condicional con cada una de las variables, obteniendo la Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95%.

De las variables anteriormente tenidas en cuenta para la regresión logística condicional, las que presentaron significación estadística fueron utilizadas de manera conjunta en un modelo de regresión logística multivariable.

4.8.2.4 Realización del modelo predictivo.

En primer lugar, se elaboraron 3 modelos relacionados con la pRC tumoral; El primer modelo incluyó todas las variables clínicas, pruebas diagnósticas, pruebas tras el tratamiento neoadyuvante, resultados de la AP de la cirugía, y analíticas. En el segundo modelo se prescindió de las variables AP de la cirugía. Por último, se crea un tercer modelo en el que se seleccionaron variables previas al tratamiento neoadyuvante.

Posteriormente, se llevan a cabo otros dos modelos relacionados con la pRC total. En uno de ellos se presentaron todas las variables clínicas, pruebas diagnósticas, pruebas tras el tratamiento neoadyuvante, y analíticas. El último modelo incluyó las variables previas al tratamiento neoadyuvante.

El ajuste del modelo de regresión logística multivariable se ha realizado según el método de pasos hacia atrás (backward) RV (razón de verosimilitud), en el cual se introducen todas las variables en la ecuación, excluyéndose de una a una de manera sucesiva en cada etapa.

4.8.3 Desarrollo del modelo predictivo.

Se realizó una regresión logística múltiple y se calculó la probabilidad individual de pRC tumoral/total, según la ecuación general (ecuación logística):

$$pRC(y) = \frac{e^u}{1 + e^u}$$

$$u = a + b_1X_1 + b_2X_2 \dots b_pX_p$$

- Y es la variable dependiente (pRC).
- X1, X2, X3, ..., Xp son las variables independientes identificadas.
- α , β_1 , β_2 , β_3 , ..., β_p son los parámetros del modelo.
- e: número neperiano.

Se elaboró un nomograma como representación gráfica de la regresión logística multivariable, generando dos modelos de probabilidad para obtener pRC tumoral y pRC total.

4.8.4 Capacidad predictiva del modelo.

4.8.4.1 Capacidad discriminativa.

Se realizó el AUC de los diferentes modelos junto con su intervalo de confianza al 95% y se realizó una comparación de los mismos.

4.8.4.2 Calibración del modelo.

La prueba de Hosmer y Lemeshow, para evaluar la bondad del ajuste del modelo de regresión logística, contrasta las frecuencias observadas con las frecuencias esperadas por el modelo de regresión. Se espera un p valor mayor de $p = 0,05$, por lo que no habría diferencias entre las frecuencias observadas y las esperadas estadísticamente significativas.

4.8.4.3 Prueba de asociación de la chi-cuadrado.

Esta prueba parte de la comparación del modelo ajustado y el modelo nulo (modelo sin variables independientes o predictoras) con la finalidad de determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre las variables independientes y la variable dependiente.

4.8.4.4 Clasificación: Porcentaje global de aciertos en la correspondiente tabla de contingencia.

La tabla de clasificación permite la clasificación de los casos de manera correcta.

4.8.4.5 Utilidad clínica.

Si el modelo resulta clínicamente útil, para lo cual establecemos el punto de corte óptimo de predicción. Hallando la sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

4.8.4.6 Aplicabilidad del modelo.

Se ha elaborado una plantilla Excel que permitirá el cálculo de la probabilidad de pRC tumoral y total según la fórmula de la regresión logística en vez de la utilización del nomograma clásico. Lo que permitirá ser una herramienta rápida y dinámica accesible en las consultas.

4.8.4.7 Validación interna

Se realizó una validación interna del modelo mediante técnicas de "bootstrap". Esta forma de validación consiste en conseguir nuevas muestras simuladas a partir de la muestra original, obteniendo parte de los casos de forma aleatoria y llevando a cabo un muestreo con reposición.

En el conjunto de pruebas estadísticas el nivel de significación establecido fue de $p = 0,05$.

Los análisis estadísticos se realizarán con el programa SPSS v 26.0. La realización de la representación gráfica del nomograma se ha llevado a cabo con el programa Stata/SE 18.0 con

el paquete de datos nomolog. La realización del análisis estadístico de este proyecto se ha llevado a cabo con la asistencia y orientación del Departamento de Estadística de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.

4.9 BIBLIOGRAFÍA

La bibliografía consultada para la realización de esta tesis doctoral se ha referenciado según las normas bibliográficas Vancouver mediante el gestor bibliográfico Mendeley.

4.10 ÉTICA

El diseño y desarrollo de este estudio ha respetado en todo momento las normas de Buenas Prácticas Clínicas y la normativa y recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki y que están recogidas en la legislación vigente sobre Investigación Biomédica. Se ha solicitado y obtenido la exención del consentimiento informado, al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo, no intervencionista, con codificación de los datos tratados, quedando restringido el acceso a la información a la investigadora principal y directores del estudio (Anexo 3-5). La extracción de datos solo ha comenzado tras haber obtenido por escrito la autorización del Comité Ético de Investigación del HCUVA.

5.-RESULTADOS.

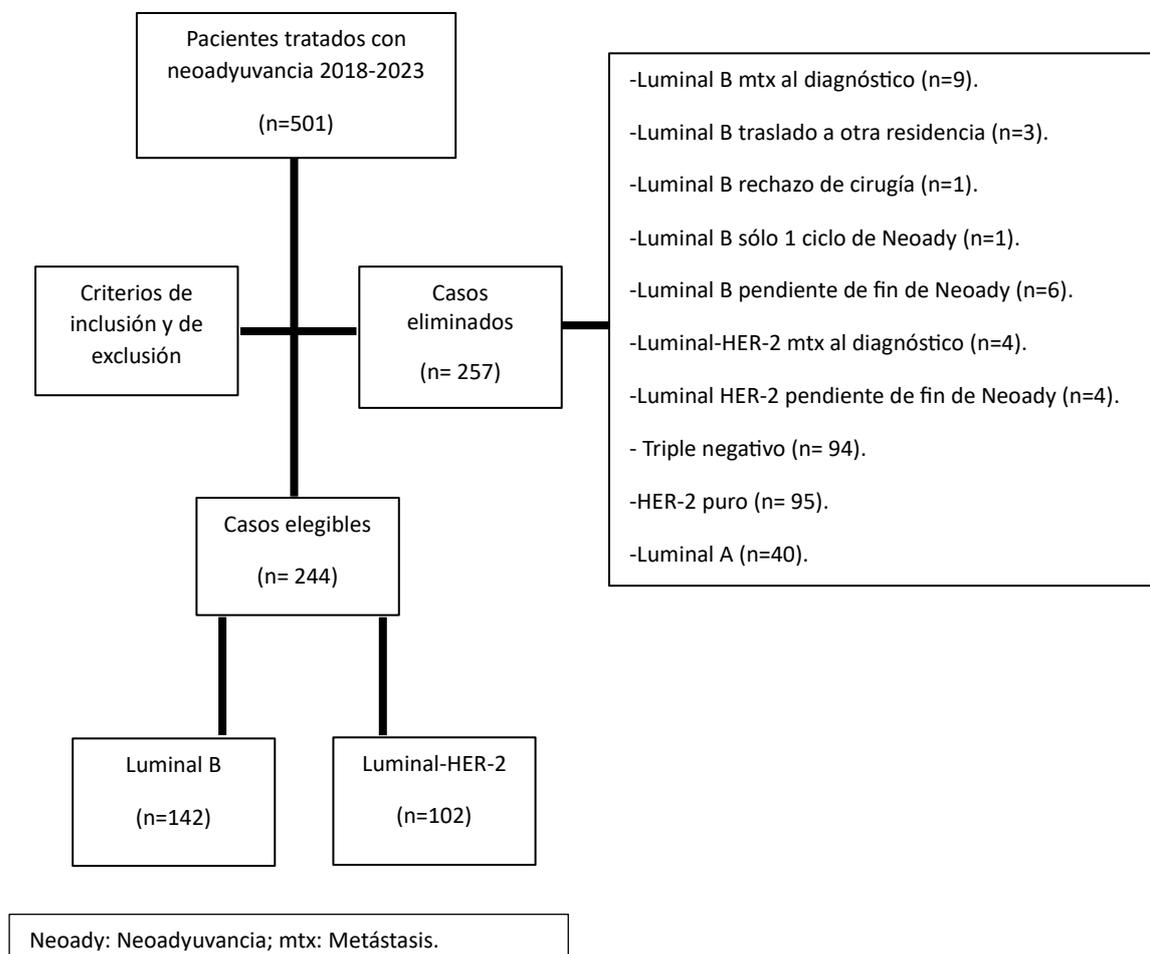
5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1.1 Variables demográficas y clínicas.

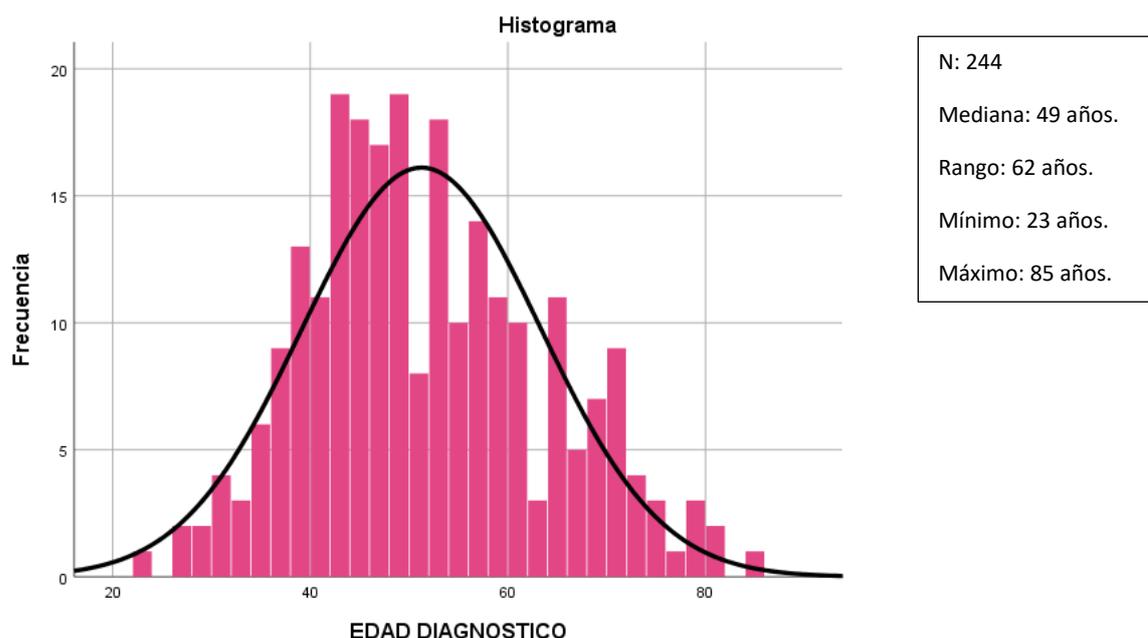
De la muestra inicial de 501 pacientes, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se seleccionó a un total 244 casos. De ellos, 142 pacientes no sobreexpresaban HER-2 y 102 presentaban positividad para el mismo (Figura 2).

Figura 2: Diagrama de flujo de la selección de casos.



La mediana de edad al diagnóstico en la muestra total fue de 49 años con un rango de edad de 62 años (mínimo 23 años y máximo 85 años), similar a la de los subgrupos con y sin sobreexpresión de HER-2 neu (Figura 3).

Figura 3: Histograma y gráfico de distribución de edades al diagnóstico en la muestra total estudiada.



La tabla 19 muestra las características clínicas basales de la serie. En este sentido, destaca una mayoría de mujeres premenopáusicas, con alguna gestación a término y con lactancia natural.

De las pacientes que tomaron en algún momento anticonceptivos orales la media de tiempo fue de 5 años, en la muestra general y en las pacientes HER-2 negativo, sin embargo, en aquellas pacientes con sobreexpresión de HER-2 fue de 4 años. Respecto a la ELEE presentó una mediana de 33,00 en la muestra general y en ambos subgrupos.

Tabla 19: Características clínicas-basales.

VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES CLINICO EPIDEMIOLOGICAS			
EDAD AL DIAGNOSTICO			
• < 45 años	77 (31,6 %)	42 (29,6 %)	35 (34,3 %)
• ≥ 45 años	167 (68,4%)	100 (70,4%)	67 (65,7%)
EDAD AL DIAGNÓSTICO	49 (rango: 23-85) años	49 (rango: 29-85) años	49 (rango: 23-81) años
IMC	26,3 (rango: 17,3-44,9)	26,7 (rango: 17,3-44,9)	25,8 (rango: 18,2-44,1)
IMC			
• < 18.5 Infrapeso	5 (2,0 %)	3 (2,1 %)	2 (2,0 %)
• 18.5-24.9 peso normal	93 (38,1%)	51 (35,9%)	42 (41,2%)
• ≥25.0-29,99 sobrepeso	82 (33,6%)	54 (38,0%)	28 (27,5%)
• ≥30-34,99 obesidad leve	35 (14,3%)	15 (10,6%)	20 (19,6%)
• ≥35-39,99 obesidad med	23 (9,4%)	15 (10,6%)	8 (7,8%)
• ≥40 obesidad mórbida	6 (2,5%)	4 (2,8%)	2 (2,0%)

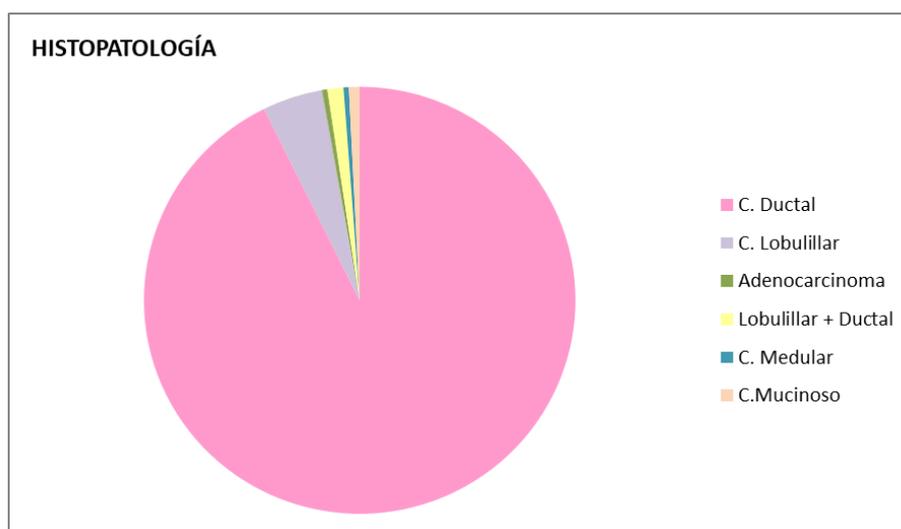
HTA			
• No	186 (76,2%)	106 (74,6%)	80 (78,4%)
• Si	58 (23,8%)	36 (25,4%)	22 (21,6%)
DM			
• No	228 (93,4%)	132 (93,0%)	96 (94,1%)
• Si	16 (6,6%)	10 (7,0%)	6 (5,9%)
DLP			
• No	196 (80,3%)	114 (80,3%)	82 (80,4%)
• Si	48 (19,7%)	28 (19,7%)	20 (19,6%)
HÁBITO TABÁQUICO			
• No	188 (77,4%)	109 (77,3%)	79 (77,5%)
• Si	55 (22,6%)	32 (22,7%)	23 (22,5%)
A FAMILIARES			
• No	178 (73,0 %)	98 (69,0%)	80 (78,4 %)
• Si	66 (27,0%)	44 (31,0%)	22 (21,6%)
MUTACIONES			
• No	228 (93,4 %)	134 (94,4 %)	94 (92,2 %)
• BRCA 1	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
• BRCA 2	10 (4,1%)	8 (5,6%)	2 (2,0%)
• Otros	5 (2%)	0 (0%)	5 (4,9%)
VARIABLES ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS			
EDAD MENARQUIA	12 (rango: 8-17) años	12 (rango: 8-16) años	12 (rango: 9-17) años
ELEE	33,00 (rango: 10-45)	33,00 (rango: 14-45)	33,00 (rango: 10-44)
PAT. MAMARIA BENIGNA			
• No	199 (81,6%)	116 (81,7%)	83 (81,4%)
• Si	45 (18,4%)	26 (18,3%)	19 (18,6%)
MENOPAUSIA			
• No	131 (53,9%)	77 (54,2%)	54 (53,5%)
• Si	112 (46,1%)	65 (45,8%)	47 (46,5%)
EDAD MENOPAUSIA	50 (rango: 29-59) años	50 (rango: 29-58) años	50 (rango: 32-59) años
GESTACIONES			
• No	45 (18,7%)	26 (18,3%)	19 (19,2%)
• Si	196 (81,3%)	116 (81,7%)	80 (80,8%)
EDAD 1º GESTACIÓN	29 (rango: 14-41) años	29 (rango: 14-41) años	29 (rango: 17-41) años
Nº GESTACIONES	2,0 (rango: 0-6) gesta.	2,0 (rango: 0-6) gesta.	2,0(rango: 0-5) gesta.
LACTANCIA PREVIA			
• No	80 (33,3%)	51 (35,9%)	29 (29,6%)
• Si	160 (66,7%)	91 (64,1%)	69 (70,4%)
ACO			
• No	166 (68,6%)	99 (69,7%)	67 (67,0%)
• Si	76 (31,4%)	43 (30,3%)	33 (33,0%)

TIEMPO ACO	5 (rango: 1-25) años	5 (rango: 1-25) años	4 (rango: 1-12) años
TTO FERTILIDAD PREVIO			
• No	228 (94,2%)	133 (93,7%)	95(95,0%)
• Si	14 (5,8%)	9 (6,3%)	5(5,0%)

5.1.2 Variables anatomopatológicas.

En la figura 4 se exponen las proporciones de los diferentes **subtipos anatomopatológicos** de la muestra en general. La mayor parte de las pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma ductal tipo NOS (226 pacientes, 92,6%), el segundo subtipo más frecuente fue el carcinoma lobulillar (11 casos, 4,5%) y, en menor porcentaje, se encontraron histologías específicas (2,9%).

Figura 4: Gráfica de distribución subtipos anatomopatológicos en la muestra global estudiada.



La tabla 20 muestra la distribución de los subtipos anatomopatológicos en función de los subgrupos analizados.

Tabla 20: Subtipos anatomopatológicos.

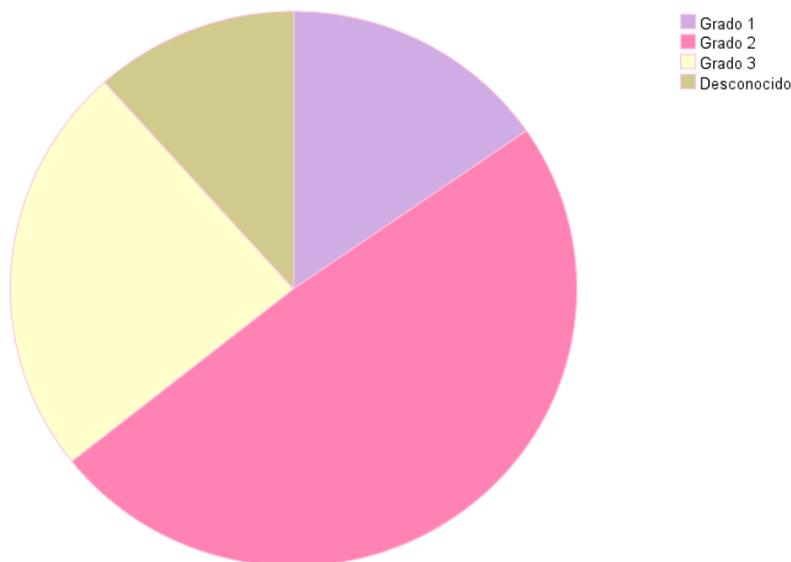
	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
SUBTIPOS ANATOMOPATOLÓGICOS			
CARCINOMA DUCTAL TIPO NOS	226 (92,6%)	128 (90,1%)	98 (96,0%)
LOBULILLAR	11 (4,5%)	9 (6,3%)	2 (2,0%)
ESPECIALES	7 (2,9%)	5 (3,6%)	2 (2,0%)

Respecto al grado de diferenciación tumoral de la anatomía patológica en la biopsia diagnóstica, de las pacientes representadas en la muestra global, 37 casos (15,3%) fueron bien diferenciados; 118 casos (49,0%) grado 2 y 58 casos (24,1%) mal diferenciado/Grado 3. En 31 pacientes este dato no fue identificado (Figura 5).

Un 50,7% (71) de las pacientes HER-2 negativo, presentaron un grado 2, un 18,6% (26) presentaron un grado 3 y el 17,1% (24) presentaron un grado histológico favorable.

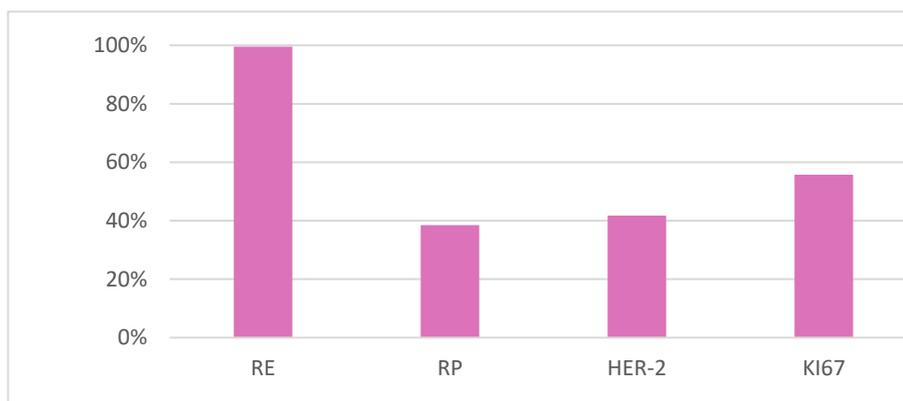
De las pacientes HER-2 positivas, 13 (12,9%) presentaron un grado 1, 47 de ellas (46,5%) un grado 2 y 32 (31,7%) un grado 3.

Figura 5: Gráfica de distribución del grado de diferenciación tumoral en la muestra global estudiada.



En cuanto a la **clasificación molecular**, la mediana de RE fue de 95% (rango: 0-100), sin embargo, el RP presentó una mediana de 10 % (rango: 0-100). La sobreexpresión de HER-2 se identificó en 102 pacientes (41,8 %) y en 142 (58,2%) pacientes no se objetivó. El 44,3% presentó un Ki67 < 30 y el 55,7% se identificó un Ki67 \geq 30.

Figura 6: Gráfico de barras RE, RP, HER-2, Ki67 de la muestra global estudiada.



En la tabla 21 se especifican las características anatomopatológicas.

Tabla 21: Características Anatomopatológicas.

VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES AP BIOPSIA			
RE	95(rango: 0-100) %	95(rango: 7-100) %	90(rango: 0-100) %
RP	10(rango: 0-100) %	7,5(rango: 1-100) %	10(rango: 0-100) %
Ki67	30 (rango: 20-90) %	30 (rango: 20-90) %	30 (rango: 20-90) %
RP			
• No	94 (38,5%)	54 (38,0%)	40 (39,2%)
• Si	150 (61,5%)	88 (62,0%)	62 (60,80%)
Ki67			
• <30	108 (44,3%)	63 (44,4%)	45 (44,1%)
• ≥30	136 (55,7%)	79 (55,6%)	57 (55,9%)
SUBTIPO HISTOLÓGICO			
• Ductal	226 (92,6%)	128 (90,1%)	98 (96,0%)
• Lobulillar	11 (4,5%)	9 (6,3%)	2 (2,0%)
• Especiales	7 (2,9%)	5 (3,6%)	2 (2,0%)
GRADO DIFERENCIACIÓN			
• Grado 1	37 (15,3%)	24 (17,1%)	13 (12,9%)
• Grado 2	118 (49,0%)	71 (50,7%)	47 (46,5%)
• Grado 3	58 (24,1%)	26 (18,6%)	32 (31,7%)
• Desconocido	31 (11,6%)	21 (13,6%)	10 (8,9%)
p53			
• No	33 (13,5%)	17 (12,0%)	16 (15,7%)
• Si	26 (10,7%)	14 (9,9%)	12 (11,8%)
• Desconocido	185 (75,8%)	111 (78,1%)	74 (72,5%)

E- CADERINA			
• No	14 (5,7%)	11 (7,7%)	3 (2,9%)
• Si	119 (48,8%)	73 (51,5%)	46 (45,1%)
• Desconocido	111 (45,5%)	58 (40,8%)	53 (52,0%)
CITOQUERATINA			
• No	4 (1,6%)	3 (2,1%)	1 (1,0%)
• Si	219 (89,8%)	122 (85,9%)	97 (95,1%)
• Desconocido	21 (8,6%)	17 (12,0%)	4 (3,9%)
ILV			
• No	185 (75,9%)	98 (69,0%)	87 (85,3%)
• Si	24 (9,8%)	18 (12,7%)	6 (5,9%)
• Desconocido	35 (14,3%)	26 (18,3%)	9 (8,8%)
Ca IN SITU			
• No	145 (59,5%)	80 (56,3%)	65 (63,7%)
• Si	75 (30,7%)	44 (31,0%)	31 (30,4%)
• Desconocido	24 (9,8%)	18 (12,7%)	6 (5,9%)
GRADO IN SITU			
• Grado 1	15 (20,0%)	12 (27,3%)	3 (9,7%)
• Grado 2	32 (42,7%)	19 (43,2%)	13 (41,9%)
• Grado 3	21 (28,0%)	9 (20,5%)	12 (38,7%)
• Desconocido	7 (9,3%)	4 (9,0%)	3 (9,7%)
INDICE MITOTICO			
• Desconocido	40 (16,4%)	26 (18,4%)	14 (13,8%)
• Score 1	126 (51,6%)	71 (50,0%)	55 (53,9%)
• Score 2	48 (19,7%)	35 (24,6%)	13 (12,7%)
• Score 3	30 (12,3%)	10 (7,0%)	20 (19,6%)

5.1.3 Variables relacionadas con pruebas de imagen prequimioterapia.

En la tabla 22 puede observarse la distribución de las características relacionadas con las pruebas de imagen realizadas previamente a la TPS, en ella destaca una mayoría de casos unifocales con un predominio de tumores cT2 (60,2%) en la muestra general y cN1 (56,1%).

Tabla 22: Características pruebas de imagen previas al tratamiento neoadyuvante.

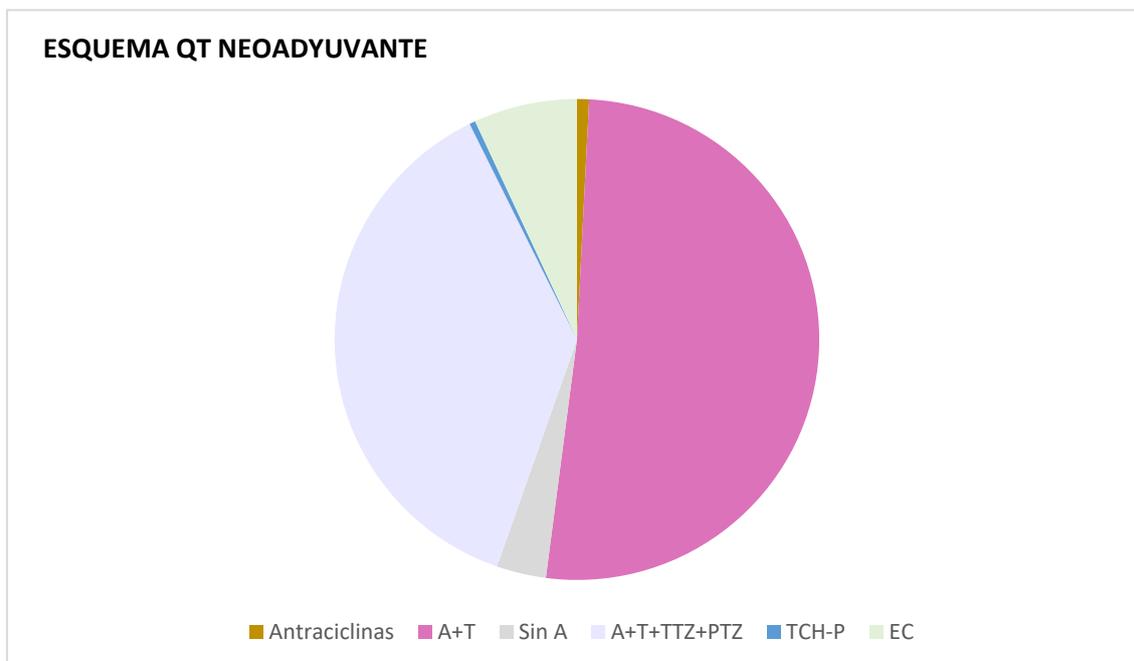
VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES PRUEBAS IMAGEN PRE-QX			
TAMAÑO preNeo (mm)	30(rango: 6-108) mm	32 (rango: 10-108) mm	27 (rango: 6-100) mm
FOCALIDAD			
• Unifocal	175 (71,7%)	103 (72,5%)	72 (70,6%)
• Múltiple	69 (28,3%)	39 (27,5%)	30 (29,4%)
BIRADs			
• BIRADs 4	6 (2,5%)	3 (2,1%)	3 (2,9%)
• BIRADs 4a	15 (6,2%)	8 (5,7%)	7 (6,9%)
• BIRADs 4b	13 (5,3%)	10 (7,1%)	3 (2,9%)
• BIRADs 4c	112 (46,1%)	57 (40,5%)	55 (53,9%)
• BIRADs 5	93 (38,3%)	59 (41,8%)	34 (33,4%)
• BIRADs 6	4 (1,6%)	4 (2,8%)	0 (0,0%)
ESTADIFICACIÓN			
• I	6 (2,5%)	3 (2,1%)	3 (2,9%)
• II	161 (65,9%)	83 (58,4%)	78 (76,5%)
• III	77 (31,6%)	56 (39,5%)	21 (20,6%)
cT			
• T1	21 (8,2%)	8 (5,7%)	13 (11,9%)
• T2	147 (60,2%)	77 (54,3%)	70 (68,9%)
• T3	46 (18,9%)	34 (23,9%)	12 (11,9%)
• T4	30 (12,3%)	23 (16,1%)	7 (6,9%)
cN			
• N0	107 (43,9%)	53 (37,3%)	54 (52,9%)
• cN +	137 (56,1%)	89 (62,7%)	48 (47,1%)

5.1.4 Variables relacionadas con el tratamiento neoadyuvante.

Respecto al esquema de tratamiento neoadyuvante recibido en la muestra general, un 51,6% recibieron un régimen basado en antraciclinas y taxanos, respecto a un 37,3% de la muestra que, recibido un tratamiento con antraciclinas, taxanos, trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante (figura 7). Dos pacientes recibieron solamente neoadyuvancia con antraciclinas (0,8%) y 8 pacientes (3,3%) recibió tratamiento sin antraciclinas. Únicamente, una paciente (0,4%) recibió tratamiento con el esquema TCH-P. Del total, de la muestra 16 pacientes (6,9%), estaban incluidas en ensayos clínicos. De las pacientes HER-2 negativas un 88,7% recibieron tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas y taxanos, un 1,4% recibieron un régimen de quimioterapia sin antraciclinas, otro 1,4% revieron tratamiento sólo con taxanos y el 8,5% estaba incluido en ensayos clínicos. En las pacientes HER-2 positivo un 89,2% recibieron tratamiento

con antraciclinas, trastuzumab y pertuzumab, un 5,9% recibieron un régimen de quimioterapia sin antraciclinas, el 1% recibieron tratamiento según el esquema TCH-P y el 3,9% estaban incluidas en ensayos clínicos.

Figura 7: Gráfica del esquema tratamiento neoadyuvante en la muestra global estudiada.



La tabla 23 detalla las especificaciones sobre TSP aplicada. La mediana de ciclos recibidos fue de 16 ciclos (rango: 1-16 ciclos) en la muestra general. 44 pacientes (18,0%) recibieron ciclos con reducción de dosis. Del total de las pacientes, un 38,9% (95 pacientes) recibieron tratamiento con densidad de dosis.

En la muestra general, un 36,9% (90 pacientes) sufrieron interrupciones durante el tratamiento neoadyuvante, la mediana del número de ciclos afectados por la interrupción del tratamiento fue de 1 (rango: 1-7ciclos) siendo la casusa más frecuente la neutropenia (50%), un 8,9% (8 pacientes) presentaron interrupciones a causa de astenia y un 7,8% (7 pacientes) a causa de presentar infección por Covid. A un 9% (22 pacientes), se le suspendió el tratamiento con QT, siendo la astenia (25%) y la neuropatía (20%) las causas más frecuentes.

La mediana de la duración total del tratamiento neoadyuvante fue de 152,50 días (rango:17-188).

Tabla 23: Características tratamiento neoadyuvante.

VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES RESPUESTA IMAGEN QT NEOADYUVANTE			
Nº CICLOS QT	16(rango: 1-16) ciclos	16(rango: 4-16) ciclos	16(rango: 1-16) ciclos
Nº CICLOS REDUCCIÓN	3(rango:0-12) ciclos	3(rango:1-12) ciclos	3(rango:0-9) ciclos
% DE REDUCCIÓN	80(rango:20-90) %	80(rango:70-90) %	80(rango:20-80) %
DURACIÓN TOTAL	152,5(rango:17-188) d	148,5(rango:19-188) d	153,5(rango:17-182) d
ESQ. TRATAMIENTO			
• Antraciclinas	2 (0,8%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)
• A+T	126 (51,6%)	126 (88,7%)	0 (0,0%)
• Sin A	8 (3,3%)	2 (1,4%)	6 (5,9%)
• A+T + TTZ +PTZ	91 (37,3%)	0 (0,0%)	91 (89,2%)
• TCH-P	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
• EC	16 (6,6%)	12 (8,5%)	4 (3,9%)
INMUNOTERAPIA			
• No	228 (93,4%)	130 (91,5%)	98 (96,1%)
• Si	16 (6,6%)	12 (8,5%)	4 (3,9%)
REDUCCIÓN DE DOSIS			
• No	200 (82,0%)	115 (81,0%)	85 (83,3%)
• Si	44 (18,0%)	27 (19,0%)	17 (16,7%)
REDUCCIÓN AC			
• No	238 (97,9%)	136 (96,5%)	102 (100,0%)
• Si	5 (2,1%)	5 (3,5%)	0 (0,0%)
REDUCCIÓN TAXANOS			
• No	205 (84,4%)	119 (84,4%)	86 (84,3%)
• Si	38 (15,6%)	22 (15,6%)	16 (15,7%)
DENSIDAD DE DOSIS			
• No	149 (61,1%)	93 (65,5%)	56 (54,9%)
• Si	95 (38,9%)	49 (34,5%)	46 (45,1%)
INTERRUPCIONES			
• No	154 (63,1%)	97 (68,3%)	57 (55,9%)
• Si	90 (36,9%)	45 (31,7%)	45 (44,1%)
CAUSA INTERRUPCIÓN			
• FOD sin N	1 (1,1%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)
• Neutropenia	45 (50,0%)	24 (53,3%)	21 (46,7%)
• Neuropatía	2 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)
• Mucositis	2 (2,2%)	0 (0,0%)	2 (4,4%)
• TEP	2 (2,2%)	2 (4,4%)	0 (0,0%)
• IVRA	3 (3,3%)	1 (2,2%)	2 (4,4%)
• Flemón	2 (2,2%)	2 (4,4%)	0 (0,0%)

• T.hepática G3	4 (4,4%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)
• Covid +	7 (7,8%)	3 (6,7%)	4 (8,9%)
• Neumonía	2 (2,2%)	2 (4,4%)	0 (0,0%)
• Flebitis	1 (1,1%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)
• ITU complicada	2 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)
• R infusional T	1 (1,1%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)
• Neuro+neutropenia	2 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)
• Molestias GI	1 (1,1%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)
• Cardiotoxicidad	2 (2,2%)	0 (0,0%)	2 (4,4%)
• Parto	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)
• Rectitis	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)
• Astenia	8 (8,9%)	2 (4,4%)	6 (13,3%)
• Diarrea G IV	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)
SUSPENSIÓN QT			
• No	222 (91,0%)	130 (91,5%)	92 (90,2%)
• Si	22 (9,0%)	12 (8,5%)	10 (9,8%)
CAUSA SUSPENSIÓN			
• Neutropenia	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
• Neuropatía	4 (20,0%)	4 (33,3%)	0 (0,0%)
• Abandono	3 (15,0%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)
• Progresión local	1 (5,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)
• Neuropatía G3+Tdermica	1 (5,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)
• Astenia	5 (25,0%)	2 (16,7%)	3 (37,5%)
• Tox hepática	1 (5,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)
• Mucositis	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
• Cardiotox: IC	2 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)
• Diarrea G IV	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)

5.1.5 Variables relacionadas con las pruebas de imagen precirugía.

La mediana de tamaño tras la quimioterapia neoadyuvante fue de 11mm (rango: 0-100mm), un 32,8% obtuvieron respuesta completa según criterios RECIST y un 61,5% respuesta parcial. La modalidad de respuesta que más se objetivó fue la fragmentada en un 25,9% de las pacientes. Sin embargo, las pacientes HER-2-, presentaron una mediana de 14(rango: 0-98) mm, un 21,9% obtuvieron respuesta completa según criterios RECIST y un 69,8% respuesta parcial, siendo la respuesta fragmentada la más frecuente (24,1%). En el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de HER-2 se objetivó una mediana de 4 (rango: 0-100) mm, objetivándose respuesta completa en 49 pacientes (48,0%) y parcial en 51 pacientes (50%).

Tabla 24: Características pruebas de imagen postneoadyuvancia.

VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES RESPUESTA IMAGEN QT NEOADYUVANTE			
TAMAÑO POSTQT	11(rango: 0-100) mm	14(rango: 0-98) mm	4 (rango: 0-100) mm
CRITERIOS RECIST			
• Completa	80 (32,8%)	31 (21,9%)	49 (48,0%)
• Parcial	150 (61,5%)	99 (69,8%)	51 (50,0%)
• Estable	12 (4,9%)	10 (7,3%)	2 (2,0%)
• Progresión	1 (0,4%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
• Desconocido	1 (0,4%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
MODALIDAD RESPUESTA			
• Concéntrica	37 (15,3%)	14 (9,9%)	23 (22,5%)
• Fragmentada	63 (25,9%)	34 (24,1%)	29 (28,5%)
• Desconocido	144 (58,8%)	94 (66,0%)	50 (49,0%)

5.1.6 Variables relacionadas con características quirúrgicas.

Del total de la muestra, a 107 (43,9%) pacientes se le realizó cirugía conservadora y a 137 (56,1%) mastectomía. De las pacientes a las que se le realizó BSGC, 94 (38,5%) el resultado fue negativo y 36 (14,8%) obtuvieron un resultado positivo.

El resto de características sobre el procedimiento quirúrgico se recoge en la tabla 25.

Tabla 25: Características quirúrgicas.

VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES TRATAMIENTO QUIRÚRGICO			
TÉCNICA QUIRÚRGICA			
• Conservadora	107 (43,9%)	56 (39,4%)	51 (50,0%)
• Mastectomía	137 (56,1%)	86 (60,6%)	51 (50,0%)
BSGC			
• Negativa	94 (38,5%)	38 (26,8%)	56 (54,9%)
• Positiva	36 (14,8%)	29 (20,4%)	7 (6,9%)
• Desconocido	114 (46,7%)	75 (52,8%)	39 (38,2%)
TIPO DE AFECTACIÓN			
• No Afecta	94 (72,3%)	37 (56,1%)	57 (89,1%)
• CTA	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
• Micrometástasis	17 (13,1%)	14 (21,2%)	3 (4,7%)
• Macrometástasis	18 (13,8%)	15 (22,7%)	3 (4,7%)

5.1.7 Variables relacionadas con la AP pieza quirúrgica.

El porcentaje de casos con tejido tumoral residual tras la TSP fue de 74,6% en la muestra general. Respecto a la respuesta tumoral según la clasificación MyP en la muestra total un 14 (5,7%) obtuvieron respuesta G1, 34 (13,9%) respuesta G2, 94 (38,6%) respuesta G3, 40 (16,4%) respuesta G4 y 62 (25,4%) pacientes obtuvieron una respuesta G5.

A nivel ganglionar, 30 pacientes (25,4%) con cN positivo obtuvieron pRC ganglionar. 125 (51,4%) pacientes obtuvieron respuesta MyP A, 33 (13,7%) respuesta tipo B, 55 (22,6%) respuesta tipo C y 30 (12,3%) respuesta tipo D.

El tamaño residual tumoral presentó una mediana de 10 (rango: 0-100) mm en la muestra general, siendo discretamente mayor en las pacientes HER-2 negativo 14 (rango: 0-100) mm y menor en las pacientes HER-2 positivo 5 (rango: 0-75) mm.

Entre las pacientes de la muestra general, 55 (22,5%), presentaron ILV en contraposición de 183 (75,0%) en las cuales no se objetivó. En las pacientes, HER-2 negativo 62,0 % (88) no presentaron ILV en la pieza quirúrgica y en un 35,9% (51) se observó ILV. Sin embargo, en las pacientes HER-2 positivas se objetivó ILV en solo 3,9% (4). El grado de diferenciación tumoral moderadamente diferenciado se objetivó en el 23,0 % de la muestra total. Sin embargo, en las pacientes HER-2 positivas el grado 1, fue el más frecuente 13,7%. En 114 pacientes se objetivó carcinoma in situ en la pieza quirúrgica, siendo un 57,7% pacientes HER-2 negativo y un 31,4% pacientes HER-2 positivo. El índice mitótico más frecuente fue el Score 1 con un 36,9%, al igual que las pacientes HER-2 negativo y HER-2 positivo con una frecuencia de 49,3% y 19,6% respectivamente.

En la siguiente tabla, se recoge el análisis descriptivo de las diferentes variables pertenecientes al grupo de variables AP pieza quirúrgica, en la muestra total, en subgrupo HER-2 positivo y HER-2 negativo.

Tabla 26: Características AP pieza quirúrgica.

VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES AP PIEZA QUIRÚRGICA			
MyP TUMORAL			
• G1	14 (5,7%)	11 (7,7%)	3 (2,9%)
• G2	34 (13,9%)	31 (21,8%)	3 (2,9%)
• G3	94 (38,6%)	70 (49,3%)	24 (23,6%)
• G4	40 (16,4%)	14 (9,9%)	26 (25,5%)
• G5	62 (25,4%)	16 (11,3%)	46 (45,1%)
pRC TUMORAL			
• No	182 (74,6%)	126 (88,7%)	56 (54,9%)
• Si	62 (25,4%)	16 (11,3%)	46 (45,1%)
MyP GANGLIONAR			
• A	125 (51,4%)	59 (41,8%)	66 (64,7%)
• B	33 (13,7%)	28 (19,9%)	5 (4,9%)
• C	55 (22,6%)	41 (29,1%)	14 (13,7%)
• D	30 (12,3%)	13 (9,2%)	17 (16,7%)
pRC GANGLIONAR sin A			
• No	88 (74,6%)	69 (84,1%)	19 (52,8%)
• Si	30 (25,4%)	13 (15,9%)	17 (47,2%)
pRC TOTAL			
• No	184 (75,4%)	127 (89,4%)	57 (55,9%)
• Si	60 (24,6%)	15 (10,6%)	45 (44,1%)
TAMAÑO TX RESIDUAL	10 (rango: 0-100) mm	14 (rango: 0-100) mm	5(rango: 0-75) mm
ECE			
• Ausente	205 (84,0%)	110 (77,5%)	95 (93,1%)
• Presente	37 (15,2%)	30 (21,1%)	7 (6,9%)
• Desconocido	2 (0,8%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)
ILV			
• Ausente	183 (75,0%)	88 (62,0%)	95 (93,2%)
• Presente	55 (22,5%)	51 (35,9%)	4 (3,9%)
• Desconocido	6 (2,5%)	3 (2,1%)	3 (2,9%)
IPN			
• Ausente	218 (89,3%)	123 (86,7%)	95 (93,2%)
• Presente	15 (6,2%)	11 (7,7%)	4 (3,9%)
• Desconocido	11 (4,5%)	8 (5,6%)	3 (2,9%)
GRADO TUMORAL			
• Grado 1	41 (16,8%)	27 (19,0%)	14 (13,7%)
• Grado 2	56 (23,0%)	48 (33,8%)	8 (7,8%)
• Grado 3	10 (4,1%)	7 (4,9%)	3 (2,9%)
• Desc/No identificable	137 (56,1%)	60 (42,3%)	77 (75,6%)

CA IN SITU AP QX			
• Ausente	127 (52,0%)	57 (40,1%)	70 (68,6%)
• Presente	114 (46,7%)	82 (57,7%)	32 (31,4%)
• Desconocido	3 (1,3%)	3 (2,2%)	0 (0,0%)
GRADO C. IN SITU			
• Grado 1	20 (16,8%)	16 (18,6%)	4 (12,1%)
• Grado 2	46 (38,7%)	33 (38,4%)	13 (39,4%)
• Grado 3	20 (16,8%)	15 (17,4%)	5 (15,2%)
• Desc/No identificable	28 (27,7%)	18 (25,6%)	10 (33,3%)
INDICE MITÓTICO			
• Score 1	90 (36,9%)	70 (49,3%)	20 (19,6%)
• Score 2	11 (4,5%)	8 (5,6%)	3 (2,9%)
• Score 3	10 (4,1%)	8 (5,6%)	2 (2,0%)
• Desc/No identificable	133 (54,5%)	56 (39,5%)	77 (75,5%)

5.1.8 Variables relacionadas con índices proinflamatorios.

La mediana Ca 15.3 en la muestra general fue de 20,79(rango: 4,3-950,0), objetivándose un incremento tras el tratamiento neoadyuvante con una mediana de 23,00(rango: 6,2-959,0) y posterior disminución tras la cirugía 15,40(rango: 0-35,0). Entre las pacientes HER-2 negativas, se objetivó una mediana de Ca 15.3 previo a la neoadyuvancia de 21,75(rango: 4,3-950,0), también se observó un aumento tras el tratamiento neoadyuvante 25,00(rango: 6,2-959,0), y posterior descenso tras la cirugía 14,80(rango: 4,0-35,0). En las pacientes HER-2 + la mediana de Ca 15.3 preneoadyuvante fue de 20,00(rango: 5,4-97,1), al igual que anteriormente se objetivó un aumento tras el tratamiento neoadyuvante 21,80(rango: 7,9-87,0) y posterior disminución 15,50(rango: 0-32,0). El resto de las variables proinflamatorias se recogen en la tabla 27.

Tabla 27: Características analíticas proinflamatorias.

VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES ANALÍTICAS PROINFLAMATORIAS			
Ca15.3 PRENA	20,79(rango: 4,3-950,0)	21,75(rango: 4,3-950,0)	20,00(rango: 5,4-97,1)
Ca15.3 POSNA	23,00(rango: 6,2-959,0)	25,00(rango: 6,2-959,0)	21,80(rango: 7,9-87,0)
Ca15.3 POSQx	15,40(rango: 0-35,0)	14,80(rango: 4,0-35,0)	15,50(rango: 0-32)
SII PRENA	494,42 (rango: 0,54-22141,7)	490,58 (rango: 91,77-22141,7)	505,7 (rango: 0,54-1343,0)
SII POSTNA	681,08 (rango: 14,6-3693,60)	656,98 (rango: 14,65-3693,60)	746,8 (rango: 31,0-3340,08)
SIRI PRENA	1,01(rango: 0,14-31,2)	1,02 (rango: 0,14-5,14)	1,01(rango: 0,28-31,2)
SIRI POSTNA	1,10(rango: 0,6-485,21)	1,14 (rango: 0,65-10,72)	1,01(rango: 0,1-485,21)

PIV PRENA	257,50 (rango: 4,3-6863,92)	257,50 (rango: 29,36-6863,92)	266,04 (rango: 4,2-1135,75)
PIV POSTNA	305,50 (rango: 7,5-155270,2)	305,50 (rango: 7,46-2844,05)	298,98 (rango: 8,4-155270,2)

5.1.9 Variables de seguimiento.

La mediana del intervalo de días entre el diagnóstico y el primer ciclo de quimioterapia fue de 28,00 días en la muestra general, coincidiendo con los dos subgrupos de pacientes. La mediana de días entre el diagnóstico y la cirugía es de 216 días en la muestra general y en las pacientes HER-2 positivo y muy similar en las pacientes HER-2 negativo (215,0 días). La mediana del intervalo de la primera quimioterapia y la cirugía en la muestra global fue de 188 días al igual que en el subgrupo HER-2 negativo y de 189 días en el subgrupo HER-2 positivo. Finalmente, la mediana del intervalo entre la última quimioterapia y la cirugía se situó en 36,0 días tanto en la muestra global como en los otros dos subgrupos.

Tabla 28: Características variables de seguimiento.

VARIABLES	TOTAL	HER 2 NEGATIVO	HER 2 POSITIVO
VARIABLES DE SEGUIMIENTO			
INT DX-QT	28,00(rango: 1,0-180,0)	28,00(rango: 1,0-180,0)	28,00(rango: 1,0-90,0)
INT DX-QX	216,00 (rango: 42,0-384,0)	215,50 (rango: 42,0-384,0)	216,00 (rango: 51,0-274,0)
INT 1ºQT-Qx	188,00 (rango: 20,0-282,0)	188,00 (rango: 20,0-282,0)	189,00 (rango: 23,0-233,0)
INT Última Qt-Qx	36,00(rango: 0,0-124,0)	36,00(rango: 0,0-124,0)	36,00(rango: 6,0-79,0)

5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO

5.2.1 Análisis univariado para la pRC tumoral.

5.2.1.1 Análisis univariado de las variables clínico-epidemiológicas.

Se observó una respuesta patológica completa (G5) en 62 (25,4%).

En la muestra general se objetivó una relación estadísticamente significativa entre la edad < 45 años ($p < 0,042$), la HTA ($p < 0,008$) y la pRC tumoral, observándose una tendencia a la significación entre el IMC ($p = 0,067$), dislipemia ($p = 0,054$), menopausia ($p = 0,052$) y la pRC tumoral.

Cuando se realizó el análisis por subgrupos, en el subgrupo de pacientes HER-2 negativo tan sólo se observó una tendencia a la significación entre la edad < 45 años (p=0,08), la HTA (p=0,072), menopausia (p=0,077) y la pRC tumoral. En las pacientes HER-2 positivo se objetivó una tendencia a la significación entre el IMC (p= 0,095), la HTA (p= 0,058) y la pRC tumoral.

En el resto de variables analizadas no se objetivó significación estadística (tabla 29).

Tabla 29: Análisis univariado entre variables clínico-epidemiológicas y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
EDAD 45									
< 45 AÑOS	51(66,2%)	26(33,8%)*	0,042	34(81,0%)	8(19,0%)	0,080	17(48,6%)	18(51,4%)	0,353
≥ 45 AÑOS	131(78,4%)	36(21,6%)		92(92,0%)	8(8,0%)		39(58,2%)	28(41,8%)	
IMC									
Infrapeso/pesoN	67(68,4%)	31(31,6%)	0,067	47(87,0%)	7(13,0%)	0,617	20(45,5%)	24 54,5%)	0,095
Sobrepeso/Obesidad	115(78,8%)	31(21,2%)		79(89,8%)	9(10,2%)		36(32,1%)	22(37,9%)	
HTA									
NO	131(70,4%)	55(29,6%)*	0,008	91(85,8%)	15(14,2%)	0,072	40(50,0%)	40(50,0%)	0,058
SI	51(87,9%)	7 (12,1%)		35(97,2%)	1 (2,8%)		16(72,7%)	6(27,3%)	
DLP									
NO	141(71,9%)	55(28,1%)	0,054	99(86,8%)	15(13,2%)	0,196	42(51,2%)	40(48,8%)	0,130
SI	41(85,4%)	7(14,6%)		27(96,4%)	1(3,6%)		14(70,0%)	6(30,0%)	
MENOPAUSIA									
NO	91(69,5%)	40(30,5%)	0,052	65(84,4%)	12(15,6%)	0,077	26(48,1%)	28(51,9%)	0,172
SI	90(80,4%)	22(19,6%)		61(93,8%)	4(6,2%)		29(61,7%)	18(38,3%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Se llevo a cabo la realización de Curvas ROC de las variables cuantitativas significativas para determinar el punto de corte de dichas variables, que se recogen en la tabla 30 y 31.

Tabla 30: Análisis de las variables cuantitativas clínico-epidemiológicas y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
EDAD DX	52,21 ± 12,28	48,47 ± 11,09	0,040	52,72 ± 11,64	48,62 ± 9,63	0,660	52,38 ± 14,40	48,87 ± 11,55	0,185
IMC	27,80 ± 5,65	25,55 ± 4,86	0,008	27,14 ± 11,64	26,94 ± 7,38	0,303	28,08 ± 5,95	25,39 ± 4,45	0,024
TIEMP ACO	1,99 ± 4,38	1,07 ± 2,04	0,007	2,21 ± 4,87	0,56 ± 1,26	0,246	1,77 ± 3,64	3,77 ± 8,0774	0,666

Verde: variables estadísticamente significativas.

Tabla 31: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables clínico-epidemiológicas y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL															
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO				
	AUC	P	CORTE	S	E						AUC	P	CORTE	S	E
IMC	0,61	0,01	25,8 kg/m ²	58	61						0,63	0,02	26,1 kg/m ²	59	65
EDAD DX	0,58	0,04	43,5 años	75	40										
TIEMPO ACO	0,70	0,01	3,5 años	70	63										

Dado el hallazgo de relación con la HTA tratada farmacológicamente, se amplió un subanálisis para evaluar la posible relación de la toma de fármacos antagonistas del calcio con la pRC tumoral, en el cual no se observó significación estadística, y la toma de IECAs refleja una tendencia a la significación (tabla 32).

Tabla 32: Análisis univariado entre fármacos IECA y pRC tumoral.

		RESPUESTA COMPLETA TUMORAL		P
		NO pRC	SI pRC	
FÁRMACO IECA	NO	44(91,7%)	4(8,3%)	0,056
	SI	7(70,0%)	3(30,0%)	
Total	Recuento	51(87,9%)	7(12,1%)	

Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación.

5.2.1.2 Análisis univariado de las variables de imagen pre-tratamiento neoadyuvante.

Respecto a la muestra total se vio una asociación estadísticamente significativa entre el BIRADs de las pruebas de imagen pretratamiento y la pRC tumoral, observándose que las lesiones BIRADs 5 y 6 presentan una mayor asociación a no obtener pRC tumoral, sin embargo, las pacientes que presentaban BIRADs 4 presentan una mayor asociación con presentar pRC tumoral ($p < 0,003$). Al igual que las pacientes con estadio clínicos I y IIA presentan una mayor relación con pRC tumoral. Cuando analizamos y desglosamos el TNM, se observa que las pacientes con T1-T2 presentan asociación con pRC tumoral.

La significación estadística en las lesiones BIRADs se mantiene en el grupo de pacientes HER-2 negativo ($p=0,006$), sin embargo, esta significación se pierde en las pacientes HER-2 positivo. En el subgrupo HER-2 negativo se observa una tendencia a la significación en cT ($p= 0,083$).

Respecto a la focalidad de la lesión y la presencia de ganglios positivos no se halló significación estadística.

Tabla 33: Análisis univariado entre variables de imagen preneoadyuvancia y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
FOCALIDAD									
Unifocal	129(73,7%)	46(26,3%)	0,617	89(86,4%)	14(13,6%)	0,235	40(55,6%)	32(44,4%)	0,837
Multif/multic	53(76,8%)	16(23,2%)		37(94,9%)	2 (5,1%)		16(53,3%)	14(46,7%)	
BIRADS									
OTROS BIRADs 5,6	82 (84,5%)	15(15,5%)	0,003	61(96,8%)	2 (3,2%)	0,006	21(61,8%)	13(38,2%)	0,325
BIRADs: 4, 4a,4b,4c	99 (76,8%)	47(32,2%)*		64(82,1%)	14(17,9%)*		35(51,5%)	33(48,5%)	
ESTADIFICACIÓN									
Estadio I y IIA	62 (62,6%)	37(37,4%)*	0,001	34(79,1%)	9 (20,9%)	0,487	28(50,0%)	28(50,0%)	0,139
Estadio IIB	59 (86,8%)	9 (13,2%)		41(95,3%)	2 (4,7%)		18(72,0%)	7(28,0%)	
Estadio III	61 (79,2%)	16(20,8%)		51(91,1%)	5 (8,9%)		10(47,6%)	11(52,4%)	
cT									
T1	6 (28,6%)	15(71,4%)*	0,0001	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,083	1 (7,7%)	12(92,3%)	0,554
T2	112(76,2%)	35(23,8%)		68(88,3%)	9 (23,8%)		44(62,9%)	26(37,1%)	
T3	38 (82,6%)	8 (17,4%)		31 91,2%)	3 (8,8%)		7 (58,3%)	5 (41,7%)	
T4	26 (86,7%)	4 (13,3%)		22 95,7%)	1 (4,3%)		4 (57,1%)	3 (42,9%)	
cT									
T1-T2	118(70,2%)	50(29,8%)*	0,020	73 85,9%)	12(14,1%)	0,190	45(54,2%)	38(45,8%)	0,771
T3-T4	64 (84,2%)	12(15,8%)		53 93,0%)	4 (7,0%)		11(57,9%)	8 (42,1%)	
cN									
N 0	77 (72,0%)	30(28,0%)	0,405	46(86,8%)	7 (13,2%)	0,573	31(57,4%)	23(42,6%)	0,590
N +	105(76,6%)	32(23,4%)		80 89,9%)	9 (10,1%)		25(52,1%)	23(47,9%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Se llevo a cabo la realización de Curvas ROC de la variable cuantitativa significativa tamaño tumoral preneoadyuvancia para determinar el punto de corte, que se contempla en la tabla 34 y 35.

Tabla 34: Análisis de las variables cuantitativas pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
TAM PRENA	36,57 ± 17,97	29,76 ± 17,11	0,002	39,22 ± 19,99	30,93 ± 18,53	0,043	30,65 ± 10,26	29,35 ± 16,79	0,191

Verde: variables estadísticamente significativas.

Tabla 35: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL														
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO			
TAM PRENA	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E				
	0,63	0,01	22,40 mm	83	37	0,65	0,04	31,15 mm	55	75				

5.2.1.3 Análisis univariado de las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas.

En relación a las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas, se observó que existe una relación entre el grado 3 y una pRC tumoral ($p < 0,034$). También, se objetivó una asociación entre la presencia de RP y pRC tumoral ($p < 0,032$).

Respecto a la sobreexpresión de HER-2, aquellas pacientes con positividad del mismo se relacionaron con pRC tumoral ($p < 0,0001$). Además, se observó que las pacientes con E-caderina positivo se relacionaban con pRC tumoral ($p < 0,020$).

No se obtuvo significación estadística en la presencia de carcinoma in situ en la BAG ($p = 0,774$), pero si se vio una tendencia a la significación en la relación del grado histológico del carcinoma in situ con la pRC tumoral ($p = 0,058$). Por último, se evaluó el índice mitótico en la BAG que también presentó una relación con pRC tumoral ($p < 0,030$).

En la división de subgrupos, si nos centramos en las pacientes HER-2 negativo, se objetivó una relación entre el Ki67 ≥ 30 y obtener una pRC tumoral ($p < 0,029$). Sin embargo, las pacientes HER-2 positivas tan sólo presentaron una asociación estadísticamente significativa entre RP y la pRC tumoral ($p < 0,043$).

Tabla 36: Análisis univariado entre las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y la pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
HISTOLOGÍADUCTAL									
NO	16 (88,9%)	2 (11,1%)	0,148	13 (92,9%)	1 (7,1%)	0,607	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,410
SI	166(73,5%)	60(26,5%)		113(88,3%)	15(11,7%)		53(54,1%)	45(45,9%)	
GRADO									
Grado 1-2	121(78,1%)	34(21,9%)	0,034	83 (87,4%)	12(12,6%)	0,713	38(63,3%)	22(36,7%)	0,128
Grado 3	37 (63,8%)	21(36,2%)*		22 (84,6%)	4 (15,4%)		15(46,9%)	17(53,1%)	
RP									
NO	63(67,0%)	31(33,0%)*	0,032	46 (85,2%)	8(14,8%)	0,295	17(42,2%)	23(57,5%)*	0,043
SI	119(79,3%)	31(20,7%)		80 (90,9%)	8 (9,1%)		39(62,9%)	23(37,1%)	

HER 2									
NO	126(88,7%)	16(11,3%)	0,0001						
SI	56 (54,9%)	46(45,1%)*							
Ki67 30									
Ki 67<30	86 (79,6%)	22(20,4%)	0,107	60 (95,2%)	3 (4,8%)	0,029	26(57,8%)	19(42,0%)	0,604
Ki67 ≥30	96 (70,6%)	40(29,4%)		66 (83,5%)	13(16,5%)*		30(52,6%)	27(47,4%)	
E-CADERINA									
NO	14(100,0%)	0 (0,0%)	0,020	11(100,0%)	0 (0,0%)	0,167	3(100,0%)	0 (0,0%)	0,237
SI	85 (71,4%)	34(28,6%)*		62 (84,9%)	11(15,1%)		23(50,0%)	23(50,0%)	
ILV BAG									
NO	136(73,5%)	49(26,5%)	0,779	85 (86,7%)	13(13,3%)	0,519	51(58,6%)	36(41,4%)	0,192
SI	19 (79,2%)	5 (20,8%)		17 (94,4%)	1 (5,6%)		2 (33,3%)	4 (66,7%)	
DESCONOCIDO	27 (77,1%)	8 (22,9%)		24 (92,3%)	2 (7,7%)		3 (33,3%)	6 (66,7%)	
CA IN SITU BAG									
NO	106(73,1%)	39(26,9%)	0,774	70 (87,5%)	10(12,5%)	0,853	36(55,4%)	29(44,6%)	0,805
SI	57 (76,0%)	18(24,0%)		39 (88,6%)	5 (11,4%)		18(58,1%)	13(41,9%)	
GRADO IN SITUBAG									
Grado 1-2	39 (83,0%)	8 (17,0%)	0,058	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0,900	11(68,8%)	5 (31,3%)	0,152
Grado 3	13 (61,9%)	8 (38,1%)		8 (88,9%)	1 (11,1%)		5 (41,7%)	7 (58,3%)	
Í. MITÓTICO BAG									
Desconocido	32 (80,0%)	8 (20,0%)	0,030				7 (50,0%)	7 (50,0%)	0,355
Grado 1	95 (75,4%)	31(24,6%)					32(58,2%)	23(41,8%)	
Grado 2	39 (81,3%)	9(18,8,2%)					9 (69,2%)	4 (30,8%)	
Grado 3	16 (53,3%)	14(46,7%)*					8 (40,0%)	12(60,0%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Se llevo a cabo la realización de Curvas ROC de la variable cuantitativa RE y ki67 para determinar el punto de corte. En el caso de la muestra general, se identificó un punto de corte de RE de 59,50% y en las pacientes HER-2 positivas el punto de corte fue de 79,50%. Sin embargo, en las pacientes con HER-2 negativo, no se obtuvo significación estadística. En este subgrupo de paciente se pudo obtener el punto de corte de Ki67 que fue de 46,50%.

Tabla 37: Análisis de las variables cuantitativas histopatológicas e inmunohistoquímicas y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
RE	87,41 ± 20,76	71,27 ± 35,30	0,003	86,64 ± 23,07	85,75 ± 27,49	0,769	89,14 ± 14,28	66,24 ± 36,56	0,003
RP	31,58 ± 35,66	62 ± 25,85	0,104	30,27 ± 35,79	31,63 ± 40,02	0,818	34,54 ± 35,49	23,85 ± 34,35	0,067
Ki67	35,37 ± 17,81	40,06 ± 19,38	0,091	35,96 ± 17,74	49,56 ± 21,75	0,017	34,05 ± 18,51	36,76 ± 17,79	0,445

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación.

Tabla 38: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y la pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL															
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO				
	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E
RE	0,62	0,01	59,5 %	93	30						0,67	0,01	79,0 %	86	46
Ki67						0,68	0,02	46,5 %	56	79					

5.2.1.3.1 Subanálisis de la expresión de receptores hormonales.

Se llevó a cabo el subanálisis de los receptores hormonales, lo que permitió valorar los RE en la muestra general, observándose una relación entre RE < 10 y obtener una pRC tumoral (p<0,002). Además, se observó que RE ≥ 50 se relaciona con no obtener pRC tumoral (p<0,0001). Estos hallazgos se objetivaron también en las pacientes que presentaron sobreexpresión de HER- 2. Sin embargo, esta tendencia no se observó en las pacientes HER-2 negativo.

Cuando realizó el subanálisis de los RP, no se observó una relación estadísticamente significativa en la muestra general ni en las pacientes HER-2 negativo. Pero si se observó una tendencia a la significación entre RP 10% y pRC tumoral en la muestra general (p=0,077). En las pacientes con sobreexpresión de HER-2, se observó una relación estadísticamente significativa entre RP ≥ 20 y no tener pRC tumoral y una relación también estadísticamente significativa entre RP <10 y si tener pRC tumoral.

Tabla 39: Subanálisis de receptores hormonales y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
VARIABLE	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
RE 10									
RE <10	5 (35,7%)	9(64,3%)*	0,002	5 (83,3%)	1(16,7%)	0,519	0 (0,0%)	8(100,0%)*	0,001
RE ≥10	177(77,0%)	53(23,0%)		121(89,0%)	15(11,0%)		56(59,6%)	38(40,4%)	
RE 20									
RE <20	6 (40,0%)	9(60,0%)*	0,004	6 (85,7%)	1(14,3%)	0,575	0 (0,0%)	8(100,0%)*	0,001
RE ≥ 20	176(76,9%)	53(23,1%)		120(88,9%)	15(11,1%)		56(59,6%)	38(40,4%)	
RE 30									
RE <30	6 (35,3%)	11(64,7%)*	0,0001	6 (85,7%)	1(14,3%)	0,575	0 (0,0%)	10(100,0%)*	0,0001
RE ≥30	176(77,5%)	51(22,5%)		120(88,9%)	15(11,1%)		56(60,9%)	36(39,1%)	
RE 50									
RE <50	11(42,3%)	15(57,7%)	0,0001	9 (81,8%)	2(18,2%)	0,358	2 (13,3%)	13(86,7%)	0,001
RE ≥ 50	171(78,4%)*	47(21,6%)		117(89,3%)	14(10,7%)		54(62,1%)*	33(37,9%)	
RP 10									
RP < 10	82(69,5%)	36(30,5%)	0,077	62(87,3%)	9(12,7%)	0,596	20(42,6%)	27(57,4%)*	0,021
RP ≥10	100(79,4%)	26(20,6%)		64(90,1%)	7(9,9%)		36(65,5%)	19(34,5%)	
RP 20									
RP < 20	96(71,1%)	39(28,9%)	0,165	71(88,8%)	9(11,3%)	0,994	25(45,5%)	30(54,5%)	0,047
RP ≥ 20	86(78,9%)	23(21,1%)		55(88,7%)	7(11,3%)		31(66,0%)*	16(34,0%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

5.2.1.3.2 Subanálisis HER-2.

Se realizó un subanálisis de las pacientes en pacientes HER-2 – (0), HER-2- (+1), HER-2- (+2 con FISH negativo), HER-2 2+ (2+ con FISH positivo) y HER-2 + (3+), dividiendo los pacientes con Low HER-2, en el cual no se objetivó resultados estadísticamente significativos.

Tabla 40: Subanálisis de HER-2 y pRC tumoral.

		HER 2 -		P	
		0	+ / ++ FISH-		
pRC TUMORAL	NO	Recuento	24(19,0%)	102(81,0%)	0,190
	SI	Recuento	5(31,3%)	11(68,8%)	
Total		Recuento	29	113	

5.2.1.4 Análisis univariado de las variables relacionadas con el tratamiento y la respuesta por pruebas de imagen.

Se subdividieron pacientes según el esquema de tratamiento neoadyuvante recibido, por un lado, pacientes que habían recibido tratamiento con AC+ T y por otro lado pacientes con otro tipo de neoadyuvancia, objetivándose una asociación significativa con la pRC tumoral en toda la muestra y en el subgrupo de HER-2 positivo ($p < 0,003$ y $p < 0,008$ respectivamente). Aunque no se observó diferencias significativas entre el tratamiento con inmunoterapia ni la densidad de dosis, pero si una tendencia a la significación cuando se examinó toda la muestra. No demostró asociación con la pRC tumoral la interrupción de tratamiento, la causa de la interrupción, ni la suspensión de la QT.

Respecto, a la respuesta por imagen al tratamiento neoadyuvante se observó una asociación significativa tanto en la muestra general como en los dos subgrupos HER-2 negativo y HER-2 positivo ($p < 0,0001$, $p < 0,004$ y $p < 0,002$ respectivamente).

Tabla 41: Análisis univariado entre variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
ESQUEMA TTO									
OTRA NA	24(100,0%)*	0 (0,0%)	0,003	16(100,0%)	0 (0,0%)	0,216	8(100,0%)*	0 (0,0%)	0,008
AC+T	158(71,8%)	62(28,2%)		110(87,3%)	16(12,7%)		48(51,1%)	46(48,9%)	
INMUNOTERAPIA									
NO	167(73,2%)	61(26,8%)	0,055	114(87,7%)	16(12,3%)	0,362	53(54,1%)	45(45,9%)	0,625
SI	15 (93,8%)	1 (6,3%)		12(100,0%)	0 (0,0%)		3 (75,0%)	1 (25,0%)	

REDUCCIÓN DOSIS									
NO	149(74,5%)	51(25,5%)	0,945	102(88,7%)	13(11,3%)	1,000	47(55,3%)	38(44,7%)	0,859
SI	33 (75,0%)	11 (25,0%)		24 (88,9%)	3 (11,1%)		9 (52,9%)	8 (47,1%)	
DD									
NO	117(78,5%)	32 (21,5%)	0,077	85 (91,4%)	8 (8,6%)	0,166	32(57,1%)	24(42,9%)	0,616
SI	65 (68,4%)	30 (31,6%)		41 (83,7%)	8 (16,3%)		24(52,2%)	22(47,8%)	
INTERRUPCIÓN QT									
NO	116(75,3%)	38 (24,7%)	0,730	86 (88,7%)	11(11,3%)	0,968	0(52,6%)	27(47,4%)	0,604
SI	66 (73,3%)	24 (26,7%)		40 (88,9%)	5 (11,1%)		26(57,8%)	19(42,2%)	
CAUSA INTERRUPT									
NONEUTROPENIA	34 (73,9%)	12 (26,1%)	0,765	19 (90,5%)	2 (9,5%)	1,000	15(60,0%)	10(40,0%)	0,604
NEUTROPENIA	32 (71,1%)	13 (28,9%)		21 (87,5%)	3 (12,5%)		11(52,4%)	10(47,6%)	
SUSPENSIÓN QT									
NO	164(73,9%)	58 (26,1%)	0,414	114(87,7%)	16(12,3%)	0,361	50(54,3%)	42(45,7%)	0,625
SI	18 (81,8%)	4 (18,2%)		12(100,0%)	0 (0,0%)		6 (60,0%)	4 (40,0%)	
RESP IMAGEN NA									
R. COMPLETA	42 (52,5%)	38(47,5%)*	0,0001	23 (74,2%)	8(25,8%)*	0,008	19(38,8%)	30(61,2%)*	0,002
R. PARC, ESTA, PROG	139(85,3%)	24(14,7%)		102(92,7%)	8 (7,3%)		37(69,8%)	16(30,2%)	
MOD. RESP									
CONCENTRICA	31(83,8%)	6 (16,2%)	0,722	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0,200	19(82,6%)	4 (17,4%)	0,104
FRAGMENTADA	51 (8,0%)	12 (19,0%)		33 (97,1%)	1 (2,9%)		18(62,1%)	11(37,9%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Se llevo a cabo la realización de Curvas ROC para determinar el punto de corte de la variable tamaño tras tratamiento neoadyuvante. En el caso de la muestra general se halló un punto de corte de 8,75mm, en las pacientes HER-2 negativo el punto de corte fue de 3,25mm y en las pacientes HER-2 positivo fue de 4,50mm (tabla 43).

Respecto, a las variables de seguimiento, se obtuvo significación estadística entre la variable de tiempo entre primer ciclo de quimioterapia y la cirugía. Se procedió a la realización de un análisis multivariable para determinar la posibilidad de existencia de variables confusoras, en el cual se objetiva que el intervalo 1ºQT-Qx puede ser explicado por el Nº ciclos de QT, densidad de dosis e interrupciones con un nivel de significación $p < 0,05$.

Además, en las pacientes HER-2 negativo se objetivó una asociación significativa ($p < 0,043$) entre el intervalo de la última QT a la cirugía y la pRC tumoral con un punto de corte de 46,50 días.

Tabla 42: Análisis variables cuantitativas de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
TAM POSNA	16,31 ± 16,45	8,50 ± 18,29	0,0001	18,80 ± 17,74	12,76 ± 22,03	0,025	11,02 ± 11,77	6,98 ± 16,79	0,002
I DX-QT	30,99 ± 20,20	27,08 ± 12,62	0,171	31,02 ± 21,77	24,88 ± 12,08	0,194	30,93 ± 16,30	27,85 ± 12,85	0,423
I DX-QX	210,98± 40,16	217,7± 21,60	0,330	211,40± 42,08	222,19± 27,37	0,370	210,02± 35,75	216,24± 19,33	0,830
I 1ºQT-QX	179,97± 35,23	190,6± 20,89	0,025	180,39± 34,28	197,31± 28,80	0,162	179,00± 36,41	188,39± 17,14	0,665
I UltQT-Qx	36,90 ± 14,36	38,02± 15,27	0,910	35,97± 14,84	46,75 ± 23,74	0,043	38,98 ± 13,09	34,98 ± 9,58	0,161

Verde: variables estadísticamente significativas.

Tabla 43: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL															
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO				
	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E
TAM POSNA	0,71	0,01	8,75 mm	66	75	0,67	0,03	3,3 mm	80	56	0,67	0,01	4,5 mm	64	69
I ULT QT- QX						0,66	0,04	46,5 días	50	86					

5.2.1.5 Análisis univariado de variables relacionadas con la respuesta en AP de pieza quirúrgica.

Se objetivó relación entre no tener afectación de la BSGC o presentar células tumorales aislada con pRC tumoral en la muestra general ($p < 0,006$) y una tendencia a la significación en las pacientes HER-2 negativo ($p = 0,095$). No presentar ECE se relacionó con pRC tumoral tanto en la muestra general ($p < 0,001$) como en las pacientes HER 2 negativo ($p < 0,023$). Presentar un tamaño de la metástasis ganglionar $< 2\text{mm}$ se relaciona con pRC tanto en la muestra general ($p < 0,0001$) como en las pacientes HER 2 positivo ($p < 0,035$).

Tabla 44: Análisis univariado entre variables de respuesta en AP de pieza quirúrgica y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
AFECTACIÓNBSGC									
NO/CTA	64 (67,4%)	31(32,6%)*	0,006	31 (83,8%)	6 (16,2%)	0,095	33(56,9%)	25(43,1%)	1,000
MICRO/MACRO	32 (91,4%)	3 (8,6%)		28 (96,6%)	1 (3,4%)		4 (66,7%)	2 (33,3%)	
ECE AP CIRUGÍA									
NO	144(70,2%)	61(29,8%)*	0,001	94 (85,5%)	16(14,5%)*	0,023	50(52,6%)	45(47,4%)	0,125
SI	36 (97,3%)	1 (2,7%)		30(100,0%)	0 (0,0%)		6 (85,7%)	1 (14,3%)	
TAM MTX GL									
<2mm	94(63,1%)	55(36,9%)*	0,0001	52(85,2%)	9 (14,8%)	0,159	44(50,0%)	44(50,0%)*	0,035
≥2mm	52 (91,2%)	5 (8,8%)		45 (93,8%)	3 (6,3%)		8(88,9%)	1(11,1%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Además, se hallaron las curvas ROC y puntos de corte de los ganglios afectos y del tamaño de la metástasis ganglionar.

Tabla 45: Análisis de variables cuantitativas de respuesta en AP pieza quirúrgica y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
GL AFECTOS	2,28 ± 4,59	0,29 ± 1,06	0,020	2,98 ± 5,31	0,75 ± 1,84	0,189	0,73 ± 1,39	0,13 ± 0,54	0,005
TAMAMX GL	3,18 ± 6,54	0,31 ± 1,10	0,0001	4,43 ± 7,66	0,97 ± 1,82	0,041	0,912 ± 2,55	0,09 ± 0,61	0,029

Verde: variables estadísticamente significativas.

Tabla 46: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de respuesta en AP pieza quirúrgica y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL															
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO				
	AUC	P	COR TE	S	E						AUC	P	COR TE	S	E
GL. AFECTOS	0,71	0,03	0,50 gl	53	89						0,61	0,04	0,50 gl	29	94

5.2.1.6 Análisis univariado de las variables proinflamatorias.

De las variables analíticas proinflamatoria se observó una asociación estadísticamente significativa entre SII previo a la neoadyuvancia y postneoadyuvancia con la pRC tumoral en la muestra general. Esta asociación también se objetivó entre la SII previo a la neoadyuvancia y la pRC tumoral en las pacientes HER-2. Sin embargo, en las pacientes HER-2 negativas no se objetivó relación entre SII previo a la TSP y la pRC tumoral, pero si se observó una tendencia a la significación entre la SII postneoadyuvancia y la pRC tumoral.

Al igual que tanto en la muestra general como en las pacientes HER-2 positivo se observó una tendencia a la significación entre PIV preneoadyuvancia y la pRC tumoral.

Tabla 47: Análisis univariado entre variables proinflamatorias y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
SII PRENA									
<600,56	119(79,9%)*	30(20,1%)	0,018	78(90,7%)	8(9,3%)	0,359	41(65,1%)*	22(34,9%)	0,009
≥600,56	63 (66,3%)	32(33,7%)		48(85,7%)	8(14,3%)		15(38,5%)	24(61,5%)	
SII POSTNA									
<600,56	82 (81,2%)*	19(18,8%)	0,047	60(93,8%)	4(6,3%)	0,087	22(59,5%)	15(40,5%)	0,485
≥600,56	100(69,9%)	43(30,1%)		66(84,6%)	12(15,4%)		34(52,3%)	31(47,7%)	
SIRI PRENA									
<0,85	75 (76,5%)	23(23,5%)	0,548	53(94,6%)	3 (5,4%)	0,072	22(54,4%)	20(47,6%)	0,724
≥0,85	106(73,1%)	39(26,9%)		73(84,9%)	13(15,1%)		33(55,9%)	26(44,1%)	
SIRI POSTNA									
<0,85	59 (72,0%)	23(28,0%)	0,554	38(92,7%)	3 (7,3%)	0,325	21(51,2%)	20(48,8%)	0,589
≥0,85	120(75,5%)	39(24,5%)		86(86,9%)	13(13,1%)		34(56,7%)	26(43,3%)	
PIV PRENA									
< 306,40	110(79,1%)	29(20,9%)	0,061	75(89,3%)	9 (10,7%)	0,802	35(63,6%)	20(36,4%)	0,055
≥ 306,40	72(68,6%)	33(31,4%)		51(87,9%)	7 (12,1%)		21(44,7%)	26(55,3%)	
PIV POSTNA									
< 306,40	92(75,4%)	30(24,6%)	0,769	66(93,0%)	5(7,0%)	0,111	26(51,0%)	25(49,0%)	0,426
≥ 306,40	90(73,8%)	32(26,2%)		60(84,5%)	11(15,5%)		30(58,8%)	21(41,2%)	
CA15.3PRENA									
<23,0	93(72,7%)	35(27,3%)	0,319	62(88,6%)	8 (11,4%)	0,878	31(53,4%)	27(46,6%)	0,521
≥ 23,0	83(78,3%)	23(21,7%)		59(89,4%)	7 (10,6%)		24(60,0%)	16(40,0%)	
CA15.3POSTNA									
<23,0	73(76,0%)	23(24,0%)	0,863	50(94,3%)	3 (5,7%)	0,167	23(53,5%)	20(46,5%)	0,890
≥ 23,0	81 (75,0%)	27(25,0%)		59(86,8%)	9(13,2%)		22(55,0%)	18(45,0%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

También, se llevó a cabo la realización de curvas ROC para hallar el punto de corte de las variables SII previo a la neoadyuvancia y SII postneoadyuvante que se recogen en la tabla 48, encontrando

un valor de 668,78 para el SII previo a la TSP y un valor de 1176,0 para el SII tras el tratamiento neoadyuvante.

Tabla 48: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables proinflamatorias y pRC tumoral.

RESPUESTA COMPLETA TUMORAL												
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO				HER 2 POSITIVO		
	AUC	P	CORTE	S	E							
SII PRENA	0,59	0,04	668,8	50	73							
SIIPOSTNA	0,59	0,03	1176,0	32	85							

5.2.2 Análisis univariado para la pRC ganglionar.

5.2.2.1 Análisis univariado de variables clínico-epidemiológicas.

Se realizó un análisis univariado para determinar los factores relacionados con una buena respuesta ganglionar anatomopatológica a la quimioterapia neoadyuvante. Al analizar las variables clínico-epidemiológicas no se objetivó asociación estadísticamente significativa con la pRC ganglionar.

Tabla 49: Análisis univariado entre variables clínico-epidemiológicas y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
VARIABLE	NOpRC	SlpRC	p	NOpRC	SlpRC	p	NOpRC	SlpRC	p
EDAD 45									
< 44 AÑOS	24 (68,6%)	11(31,4%)	0,331	17(79,9%)	6(26,1%)	0,113	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0,636
≥ 45 AÑOS	64 (77,1%)	19(22,9%)		52(88,1%)	7(11,9%)		12(50,0%)	12(50,0%)	
IMC									
Infpes/pesoN	34 (73,9%)	12(26,1%)	0,895	26(78,8%)	7 (21,2%)	0,276	8 (61,5%)	5 (38,5%)	0,429
Sobpes/Obes	54 (75,0%)	18 (25,0%)		43(87,7%)	6 (12,2%)		11(47,8%)	12(52,2%)	
HTA									
NO	62 (72,1%)	24(27,9%)	0,310	48(84,4%)	11(18,6%)	0,268	14(51,9%)	13(48,1%)	0,847
SI	26 (81,3%)	6 (18,8%)		21(91,3%)	2 (8,7%)		5 (55,6%)	4 (44,4%)	
DLP									
NO	70 (72,9%)	26(27,1%)	0,387	54(83,1%)	11(16,9%)	0,604	16(51,6%)	15(48,4%)	0,727
SI	18 (81,8%)	4 (18,2%)		15 (88,2%)	2 (11,8%)		3 (60,0%)	2 (40,0%)	
MENOPAUSIA									
NO	45 (76,3%)	14(23,7%)	0,633	35 (81,4%)	8 (18,6%)	0,474	10(62,5%)	6 (37,5%)	0,229
SI	43 (72,4%)	16(27,6%)		34 (87,2%)	5 (12,8%)		8 (42,1%)	11(57,9%)	

5.2.2.2 Análisis univariado de variables de imagen pre-tratamiento neoadyuvante.

Tampoco, se objetiva asociación estadística en ninguno de los tres grupos entre las variables de pruebas de imagen pretratamiento neoadyuvante y la pRC ganglionar.

Tabla 50: Análisis univariado entre variables de imagen preneoadyuvancia y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
FOCALIDAD									
Unifocal	60(74,1%)	21(25,9%)	0,853	45(81,8%)	10(18,2%)	0,410	15(57,7%)	11(42,3%)	0,341
Multif/multic	28(75,7%)	9 (24,3%)		24(88,9%)	3 (11,1%)		4 (40,0%)	6 (60,0%)	
BIRADS									
OTROS Birad 5,6	43(76,8%)	13(23,2%)	0,706	36(90,0%)	4 (10,0%)	0,228	7 (43,8%)	9 (56,3%)	0,332
BIRADs: 4, 4a,4b,4c	45(73,8%)	16(26,2%)		33(80,5%)	8 (19,5%)		12(60,0%)	8 (40,0%)	
ESTADIFICACIÓN									
Estadio I y IIA	8 (50,0%)	8 (50,0%)	0,065	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,542	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,056
Estadio IIB	31(75,6%)	10(24,4%)		21(77,8%)	6 (22,2%)		10(71,4%)	4 (28,6%)	
Estadio III	49(80,3%)	12(19,7%)		41(87,2%)	6 (12,8%)		8 (57,1%)	6 (42,9%)	
cT									
T1	3(27,93%)	8 (72,7%)	0,581	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,367	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,367
T2	43(76,8%)	13(23,2%)		31(81,6%)	7 (18,4%)		12(66,7%)	6 (33,3%)	
T3	18(81,8%)	4 (18,2%)		15(78,9%)	4 (21,1%)		3(100,0%)	0 (0,0%)	
T4	23(82,8%)	5 (17,2%)		20(95,2%)	1 (4,8%)		3(42,9%)	4 (57,1%)	
cT									
T1-T2	46(68,7%)	21(31,3%)	0,102	33(80,5%)	8 (19,5%)	0,390	13(50,0%)	13(50,0%)	0,590
T3-T4	41(82,4%)	9 (17,6%)		35(87,5%)	5 (12,5%)		6 (60,0%)	4 (40,0%)	

5.2.2.3 Análisis univariado de variables histopatológicas e inmunohistoquímicas.

Entre las variables inmunohistoquímicas se objetivó una asociación significativa entre la pRC ganglionar y la positividad de HER-2 en la muestra general($p < 0,0001$).

Se observó una tendencia a la significación en el subgrupo de pacientes HER-2 negativo entre el Ki67 y la pRC ganglionar ($p = 0,088$).

Además, en la muestra general ($p = 0,084$) y en las pacientes HER-2 negativo ($p = 0,059$) se observó una tendencia a la asociación entre la presencia de carcinoma in situ en la anatomía patológica de la BAG y la pRC ganglionar.

Tabla 51: Análisis univariado entre las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y la pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
HISTOLOGÍA DUCTAL									
NO	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0,242	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0,680	1(100,0%)	0 (0,0%)	0,337
SI	79(73,1%)	29 (26,9%)		61 (83,6%)	12(16,4%)		18(51,4%)	17(48,6%)	
GRADO									
Grado 1-2	55(74,3%)	19(25,7%)	0,382	45 (84,9%)	8 (15,1%)	0,113	10(47,6%)	11(52,4%)	0,388
Grado 3	17(65,4%)	9 (34,6%)		10 (66,7%)	5 (33,3%)		7 (63,6%)	4 (36,4%)	
RP									
NO	29(69,0%)	13 (31,0%)	0,305	24 (80,0%)	6 (20,0%)	0,435	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,345
SI	59(76,6%)	17 (22,4%)		45 (86,6%)	7 (13,5%)		14(58,3%)	10(41,7%)	
HER 2									
NO	69(84,1%)	13 (52,8%)	0,0001						
SI	19(52,8%)	17(47,2%)*							
Ki67 30									
KI 67<30	45(81,8%)	10 (18,2%)	0,800	39 (90,7%)	4 (9,3%)	0,088	6 (50,0%)	6 (50,0%)	0,813
Ki67 ≥30	43(68,3%)	20 (31,7%)		30 (76,9%)	9 (23,1%)		13(54,2%)	11(45,8%)	
E-CADERINA									
NO	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0,251	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,669	1(100,0%)	0 (0,0%)	0,250
SI	46(70,8%)	19 (29,2%)		39 (81,3%)	9 (18,8%)		7 (41,2%)	10(58,8%)	
ILV BAG									
NO	60(74,1%)	21 (25,9%)	0,978	43 (86,0%)	7 (14,0%)	0,849	17(54,8%)	14(45,2%)	0,279
SI	13(76,5%)	4(23,5,7%)		13 (81,3%)	3 (18,8%)		0 (0,0%)	1(100,0%)	
DESCONOCIDO	15(75,0%)	5 (25,0%)		13 (81,3%)	3 (18,8%)		2 (50,0%)	2 (50,0%)	
CA IN SITU BAG									
NO	48(69,6%)	21 (30,4%)	0,084	37 (78,7%)	10(21,3%)	0,059	11(50,0%)	11(50,0%)	0,599
SI	29(85,3%)	5(14,7%)		23 (95,8%)	1 (4,2%)		6 (60,0%)	4 (40,0%)	
GRADO IN SITU BAG									
Grado 1-2	20(87,0%)	3 (13,0%)	0,968	17(100,0%)	0 (00,0%)		3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,635
Grado 3	7 (87,5%)	1 (12,5%)		5 (100,0%)	0 (00,0%)		2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Í. MITÓTICO BAG									
Desconocido	21(84,0%)	4 (16,0%)	0,622	17 (94,4%)	1 (5,6%)	0,622	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0,622
Grado 1	42(73,7%)	15 (26,3%)		33 (89,2%)	4 (10,8%)		9 (45,0%)	11(55,0%)	
Grado 2	17(70,8%)	7 (29,2%)		15 (75,5%)	5 (25,0%)		2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Grado 3	8 (66,7%)	4 (33,3%)		4 (57,1%)	3 (42,9%)		4 (80,0%)	1 (20,0%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

5.2.2.3.1 Subanálisis de la expresión de receptores hormonales.

Se llevó a cabo el subanálisis de los receptores hormonales, lo que permitió valorar los receptores de estrógeno en la muestra general, observándose una relación entre RE < 10 y obtener una pRC ganglionar (p<0,0001). Además, se observó que RE ≥ 50 se relaciona con no obtener pRC ganglionar (p<0,013).

Cuando realizó el subanálisis de los RP, no se observó una relación estadísticamente significativa en la muestra general ni en las pacientes HER-2 negativo, ni en aquellas que presentaban sobreexpresión de HER-2.

Tabla 52: Subanálisis de receptores hormonales y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
RE 10									
RE < 10	0 (0,0%)	5(100,0%)*	0,0001	0 (0,0%)	2(100,0%)*	0,001	0 (0,0%)	3(100,0%)	0,056
RE ≥ 10	88(77,9%)	25(22,1%)		69(86,3%)	11(13,8%)		19(57,6%)	14(42,4%)	
RE 50									
RE < 50	3(37,5%)	5(57,7%)	0,013	2 (50,0%)	2(50,0%)	0,055	1(25,0%)	3(75,0%)	0,238
RE ≥ 50	85(77,3%)*	25(22,7%)		67(85,9%)	11(14,1%)		18(56,3%)	14(43,8%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

5.2.2.3.2 Subanálisis de HER-2.

También se llevó a cabo el subanálisis de las pacientes que presentaban HER-2 0 y aquellas que presentaban + y ++ con posterior FISH negativo, en el cual no se objetivó asociación estadísticamente significativa.

Tabla 53: Subanálisis de HER-2 y pRC ganglionar.

pRC GANGLIONAR		Recuento	HER 2 -		P
			0	+ / ++ FISH-	
	NO	15(88,2%)	2(11,8%)	0,604	
	SI	54(83,1%)	11(16,9%)		
Total		69	13		

5.2.2.4 Análisis univariado de las variables relacionadas con el tratamiento y la respuesta por pruebas de imagen.

Entre las variables relacionadas con el tratamiento neoadyuvante no se objetivó asociación estadísticamente significativa.

Si se observó una asociación significativa entre la respuesta por imagen tras la neoadyuvancia y la pRC ganglionar tanto en la muestra general como en las pacientes HER-2 negativas.

Tabla 54: Análisis univariado entre variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
ESQUEMA TTO									
OTRA NA	11(84,6%)	2 (15,4%)	0,378	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,579	4(100,0%)	0 (0,0%)	0,106
AC+T	77(73,3%)	28(26,7%)		62(84,9%)	11(15,1%)		15(46,9%)	17(53,1%)	
INMUNOTERAPIA									
NO	81(73,6%)	29(26,4%)	0,305	64(84,2%)	12(15,8%)	0,955	17(50,0%)	17(50,0%)	0,900
SI	7 (88,9%)	1 (11,1%)		5 (83,3%)	1 (16,7%)		2(100,0%)	0 (0,0%)	
REDUCCIÓN DOSIS									
NO	68(73,1%)	25(26,9%)	0,314	53(82,8%)	11(17,2%)	0,533	15(51,7%)	14(48,3%)	0,797
SI	20(80,0%)	5 (20,0%)		16(88,9%)	2 (11,1%)		4 (57,1%)	3 (42,9%)	
DD									
NO	57(77,0%)	17(23,0%)	0,428	43(82,7%)	9 (17,3%)	0,635	14(63,6%)	8 (36,4%)	0,102
SI	31(70,5%)	13(29,5%)		26(86,7%)	4 (13,3%)		5 (35,7%)	9 (64,3%)	
INTERRUPCIÓN QT									
NO	52(72,2%)	20(27,8%)	0,463	43(79,6%)	11(20,4%)	0,120	9 (50,0%)	9 (50,0%)	0,738
SI	36(78,3%)	10(21,7%)		26(92,9%)	2 (7,1%)		10(55,6%)	8 (44,4%)	
CAUSA INTERRUP									
NONEUTROPENIA	18(81,8%)	4 (14,3%)	0,219	11(91,7%)	1 (8,3%)	0,965	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0,078
NEUTROPENIA	18(72,0%)	7 (28,0%)		15(93,8%)	1 (6,3%)		3 (33,3%)	6 (66,7%)	
SUSPENSIÓN QT									
NO	80(76,2%)	25(23,8%)	0,252	64(84,2%)	12(15,8%)	0,955	16(55,2%)	13(44,8%)	0,684
SI	8 (61,5%)	5 (38,5%)		5 (83,3%)	1 (16,7%)		3 (42,9%)	4 (57,1%)	
RESP IMAGEN NA									
R. COMPLETA	18(58,1%)	13(41,9%)*	0,015	12(66,7%)	6(33,3%)*	0,023	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0,549
R. PARC, ESTA, PROGRESIÓN	69(80,2%)	17(19,8%)		56(88,9%)	7 (11,1%)		13(56,5%)	10(43,5%)	
MODALIDAD RESP									
CONCENTRICA	13(72,2%)	5 (27,8%)	0,061	6(100,0%)	0 (0,0%)	0,382	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0,855
FRAGMENTADA	29(78,4%)	8(21,6%)		23(88,5%)	3(11,5%)		6 (54,5%)	5 (45,5%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. * Relación de la significación.

5.2.2.5 Análisis univariado de las variables relacionadas con la respuesta en AP de pieza quirúrgica.

En las variables relacionadas con la AP de la pieza quirúrgica, se observó una asociación estadística entre ECE y la pRC ganglionar ($p < 0,0001$), al igual que entre la ILV y la pRC ganglionar en la muestra general ($p < 0,0001$) y en las pacientes HER-2 negativo ($p < 0,0001$). También, se observó una asociación entre la presencia de IPN y la pRC ganglionar en la muestra general ($p < 0,0001$).

Además, se objetivó una relación entre el tamaño tumoral en la AP de la cirugía y la pRC ganglionar en la muestra general ($p < 0,0001$), en las pacientes HER-2 negativo ($p < 0,002$) y en las pacientes HER-2 positivo ($p < 0,002$) (tabla 56). El porcentaje de carcinoma in situ se relacionó con la pRC ganglionar en la muestra general ($p < 0,0001$) y en las pacientes HER-2 negativo ($p < 0,009$). Sin embargo, en las pacientes HER-2 positivo tan sólo se observó una tendencia a la significación.

Se llevo a cabo la realización de Curvas ROC para determinar el punto de corte de la variable tamaño tras tratamiento neoadyuvante. En el caso de la muestra general se halló un punto de corte de 6,50mm, en las pacientes HER-2 negativo el punto de corte fue de 11,50mm y en las pacientes HER 2 positivo fue de 0,45mm.

Tabla 55: Análisis univariado entre variables de respuesta en AP de pieza quirúrgica y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
ECE AP CIRUGÍA									
NO	50 (62,5%)	30(37,5%)*	0,0001	38 (74,5%)	13(25,5%)*	0,001	12(41,4%)	17(58,6%)*	0,005
SI	37(100,0%)	0 (0,0%)		30(100,0%)	0 (0,0%)		7(100,0%)	0 (0,0%)	
ILV AP CIRUGÍA									
NO	44 (60,3%)	29(39,7%)*	0,0001	29 (70,7%)	12(29,3%)*	0,0001	15(46,9%)	17(53,1%)	0,145
SI	41(100,0%)	0 (0,0%)		39(100,0%)	0 (0,0%)		2(100,0%)	0 (0,0%)	
IPN AP CIRUGÍA									
NO	69 (71,1%)	28(28,9%)*	0,031	54 (81,8%)	12(18,2%)	0,142	15(48,4%)	16(51,6%)	0,157
SI	12(100,0%)	0 (0,0%)		10(100,0%)	0 (0,0%)		2(100,0%)	0 (0,0%)	
GRADO AP CIRUGÍA									
Grado 1-2	46 (85,2%)	8 (14,8%)	0,758	39 (84,8%)	7 (15,2%)	0,466	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,236
Grado3	4 (80,0%)	1 (20,0%)		3 (100,0%)	0 (0,0%)		1 (50,0%)	1 (50,0%)	
I.MIT APCIRUGÍA									
Score 1-2	48 (87,3%)	7 (12,7%)	1,000	40 (87,0%)	6 (13,0%)	0,504	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0,197
Score 3	4 (80,0%)	1 (20,0%)		3 (100,0%)	0 (0,0%)		1 (50,0%)	1 (50,0%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. * Relación de la significación.

Tabla 56 Análisis variables cuantitativas de respuesta en AP pieza quirúrgica y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
TAM TX AP	20,66 ± 21,68	5,24 ± 7,70	0,0001	22,75 ± 22,11	7,79 ± 8,67	0,002	13,20 ± 18,72	3,29 ± 6,46	0,002
%IN SITU AP	7,41 ± 14,97	1,32 ± 4,82	0,0001	8,08 ± 16,22	0,83 ± 1,94	0,009	8,08 ± 16,22	0,83 ± 1,94	0,060

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación.

Tabla 57: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de AP en la pieza quirúrgica y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR															
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO				
	AUC	P	COR TE	S	E	AUC	P	COR TE	S	E	AUC	P	COR TE	S	E
TAM TX AP	0,80	0,01	6,50 mm	74	73	0,77	0,02	11,50 mm	69	84	0,78	0,01	0,45 mm	89	70
% IN SITU AP	0,72	0,01	0,50 %	59	82	0,73	0,01	0,50 %	62	83					

5.2.2.6 Análisis univariado de las variables proinflamatorias.

Se observó significación estadística entre el 15.3 preneoadyuvante y la pRC ganglionar en la muestra general. Se realizó las Curvas ROC para determinar el punto de corte de la variable cuantitativa Ca 15.3 preneoadyuvancia, siendo este de 19,65.

Tabla 58: Análisis univariado entre variables proinflamatorias y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
SII PRENA									
<600,56	56(72,7%)	21(27,3%)	0,527	41(80,4%)	10(19,6%)	0,233	15(57,7%)	11(42,3%)	0,341
≥600,56	32(78,0%)	9(22,0%)		28(90,3%)	3(9,7%)		4(40,0%)	6(60,0%)	
SII POSTNA									
<600,56	39(76,5%)	12(23,5%)	0,680	29(87,9%)	4(12,1%)	0,448	10(55,6%)	8(44,4%)	0,738
≥600,56	49(73,1%)	18(26,9%)		40(81,6%)	9(18,4%)		9(50,0%)	9(50,0%)	
SIRI PRENA									
<0,85	40(75,5%)	13(24,5%)	0,840	30(83,3%)	6(16,7%)	0,072	10(58,8%)	7(41,2%)	0,492
≥0,85	48(73,8%)	17(26,2%)		39(84,8%)	7(15,2%)		9(47,4%)	10(52,6%)	
SIRI POSTNA									
<0,85	29(72,5%)	11(27,5%)	0,801	21(91,3%)	2(8,7%)	0,245	8(47,1%)	9(52,9%)	0,615
≥0,85	56(74,7%)	19(25,3%)		46(80,7%)	11(19,3%)		10(55,6%)	8(44,4%)	
PIV PRENA									
< 306,40	52(73,2%)	19(26,8%)	0,682	40(80,0%)	10(20,0%)	0,199	12(57,1%)	9(42,9%)	0,535
≥ 306,40	36(76,6%)	11(23,4%)		29(90,6%)	3(9,4%)		7(46,7%)	8(53,3%)	
PIV POSTNA									
< 306,40	48(77,4%)	14(22,6%)	0,455	37(92,5%)	3(7,5%)	0,043	11(50,0%)	11(50,0%)	0,676
≥ 306,40	40(71,4%)	16(28,7%)		32(76,2%)	10(23,8%)*		8(57,1%)	6(42,9%)	

CA 15.3 PRENA									
<23,0	38(67,9%)	18(32,1%)	0,072	29(78,4%)	8 (21,6%)	0,147	9(47,4%)	10(52,6%)	0,371
≥ 23,0	47(82,5%)	10(17,5%)		37(90,2%)	4(9,8%)		10(62,5%)	6(37,5%)	
CA 15.3 POSTNA									
<23,0	29(72,5%)	11(27,5%)	0,863	22(78,6%)	6(21,4%)	0,494	7(58,3%)	5(41,7%)	0,484
≥ 23,0	44(81,5%)	10(18,5%)		34(85,0%)	6(15,0%)		10(71,4%)	4(28,6%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Tabla 59: Análisis variables cuantitativas proinflamatorias y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
Ca15.3PREQT	36,58 ± 53,42	19,70 ± 9,68	0,0026	38,70 ± 59,69	18,76 ± 8,12	0,099	29,18 ± 19,42	20,40 ± 10,92	0,094
Ca15.3POSQT	40,67±109,98	23,59 ± 2,84	0,227	43,97 ±125,22	24,11 ± 13,84	0,394	29,81 ± 19,32	22,88 ± 12,14	0,518
Ca15.3POSQX	16,97 ± 7,05	14,72 ± 6,08	0,604	17,08 ± 7,41	15,15 ± 6,42	0,593	16,65 ± 6,04	14,43 ± 6,03	0,293

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación.

Tabla 60: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables proinflamatorias y pRC ganglionar.

RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR													
CA15.3 PREQT	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO				HER 2 POSITIVO			
	AUC	P	CORTE	S	E								
	0,64	0,03	19,65	67	64								

5.2.3 Análisis univariado para la pRC total.

5.2.3.1 Análisis univariado de las variables clínico-epidemiológicas.

Se encontró en la muestra general una relación estadísticamente significativa entre el IMC ($p < 0,036$), la HTA tratada farmacológicamente ($p < 0,011$) y la menopausia ($p < 0,047$) y la pRC total. Observándose una tendencia a la significación entre la edad ($p = 0,052$), la dislipemia ($p = 0,072$) y la pRC total.

Cuando se realizó el análisis en el subgrupo de pacientes HER-2 negativo, no se observó significación estadística entre las variables. En las pacientes HER-2 positivo se objetivó una tendencia a la significación entre el IMC ($p = 0,065$), la HTA ($p = 0,072$) y la pRC total.

En el resto de variables analizadas no se objetivó significación estadística.

Tabla 61: Análisis univariado entre variables clínico-epidemiológicas y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
EDAD 45									
< 45 AÑOS	52 (67,5%)	25(32,5%)	0,052	35 (83,3%)	7 (16,7%)	0,125	17(48,6%)	18(51,4%)	0,282
≥ 45 AÑOS	132(79,0%)	35(21,0%)		92 (92,0%)	8 (8,0%)		40(59,7%)	27(40,3%)	
IMC									
Infrapeso/pesoN	67 (68,4%)	31(31,6%)*	0,036	47 (87,0%)	7 (13,0%)	0,466	20(45,5%)	24(54,4%)	0,065
Sobrepeso/Obesidad	117(80,1%)	29(19,9%)		80 (90,9%)	8 (9,1%)		37(63,8%)	21(36,2%)	
HTA									
NO	133(71,5%)	53(28,5%)*	0,011	92 (86,8%)	14(13,2%)	0,115	41(51,2%)	39(48,8%)	0,072
SI	51 (87,9%)	7 (12,1%)		35 (97,2%)	1 (2,8%)		16(72,7%)	6 (27,3%)	
DLP									
NO	143(73,0%)	53(27,0%)	0,072	100(87,7%)	14(12,3%)	0,304	43(52,4%)	39(47,6%)	0,156
SI	41 (85,4%)	7 (14,6%)		27 (96,4%)	1 (3,6%)		14(70,0%)	6 (30,0%)	
MENOPAUSIA									
NO	92 (70,2%)	39(29,8%)*	0,047	66 (85,7%)	11(14,3%)	0,116	26(48,1%)	28(51,9%)	0,114
SI	91 (81,3%)	21(18,8%)		61 (93,8%)	4 (6,2%)		30(63,8%)	17(36,2%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Se llevo a cabo la realización de Curvas ROC de las variables cuantitativas significativas (IMC y tiempo de anticonceptivos en la muestra general) para determinar el punto de corte de dichas variables, que se recogen en la tabla 62.

Tabla 62: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables clínico epidemiológicas y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL															
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO				
	AUC	P	CORTE	S	E						AUC	P	CORTE	S	E
IMC	0,63	0,01	25,82 kg/m ²	58	63						0,64	0,02	26,13 kg/m ²	59	66
TIEMPO ACO	0,69	0,01	3,50 años	69	61										

Además, se realizó un subanálisis para evaluar la posible relación de la toma de fármacos antagonistas del calcio con la pRC total, en la cual no se observó significación estadística, aunque la toma de IECAs en la que se refleja una tendencia a la significación (p=0,091), al igual que en la pRC tumoral (tabla 63).

Tabla 63: Análisis univariado entre fármacos IECA y pRC total.

		RESPUESTA COMPLETA TOTAL		P
		NO pRC	SI pRC	
FÁRMACO IECA	NO	44(91,7%)	4(8,3%)	0,091
	SI	7(70,0%)	3(30,0%)	
Total	Recuento	51(87,9%)	7(12,1%)	

Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación.

5.2.3.2 Análisis univariado de las variables relacionadas con pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante.

Respecto a la muestra total se vio una asociación estadísticamente significativa entre el BIRADs de las pruebas de imagen pretratamiento y la pRC total, observándose que las lesiones BIRADs 5 y 6 presentaban una mayor asociación a no obtener pRC total al igual que ocurre con la pRC tumoral, sin embargo, las pacientes que presentaban BIRADs 4 presentan una mayor tendencia a la pRC total ($p < 0,007$). Al igual que las pacientes con estadio clínicos I y IIA presentan una mayor relación con pRC total. Cuando se analiza y desglosa el TNM, se observa que las pacientes con T1-T2 presentan una mayor relación con pRC total.

La significación estadística de en las lesiones BIRADs se mantiene en el grupo de pacientes HER-2 negativo ($p < 0,010$), sin embargo, esta significación se pierde en las pacientes HER-2 positivo. En el subgrupo HER-2 negativo se observa una tendencia a la significación en cT ($p < 0,070$).

Respecto a la focalidad de la lesión y la presencia de ganglios positivos no se halló significación estadística.

Tabla 64: Análisis univariado entre variables clínico-epidemiológicas y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
BIRADS									
BIRADs 5,6	82 (84,5%)	15(15,5%)	0,007	61(96,8%)	2 (3,2%)	0,010	21(61,8%)	13(38,2%)	0,398
BIRADs: 4	101(69,2%)	45(30,8%)*		65(83,3%)	13(16,7%)*		36(52,9%)	32(47,1%)	
ESTADIO									
Estadio I y IIA	62 (62,6%)	37(37,4%)*	0,001	34(79,1%)	9 (20,9%)	0,500	28(50,0%)	28(50,0%)	0,172
Estadio IIB	59 (86,8%)	9 (13,2%)		41(95,3%)	2 (4,7%)		18(72,0%)	7 (28,0%)	
Estadio III	63 (81,8%)	14(18,2%)		52(92,9%)	4 (7,1%)		11(54,2%)	10(47,6%)	
cT									
T1	6 (28,6%)	15(71,4%)*	0,0001	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,070	1 (7,7%)	12 (92,3%)	0,500
T2	113(76,9%)	34(23,1%)		69(89,6%)	8 (10,4%)		44(62,9%)	26 (37,1%)	
T3	39 (82,6%)	7 (17,4%)		31(91,2%)	3 (8,8%)		8 (66,7%)	4 (33,3%)	
T4	25 (86,2%)	4 (13,8%)		21(95,5%)	1 (4,5%)		4 (57,1%)	3 (42,9%)	

cT									
T1-T2	119(70,8%)	49(29,2%)*	0,015	74(87,1%)	11(12,9%)	0,275	45(54,2%)	38 (45,8%)	0,771
T3-T4	64 (85,3%)	11(14,7%)		52(93,0%)	4 (7,0%)		12(63,2%)	7 (36,8%)	
cN									
N 0	77 (72,0%)	30(28,0%)	0,184	46(86,8%)	7 (13,2%)	0,429	31(57,4%)	23 (42,6%)	0,916
N +	105(78,1%)	30(21,9%)		81(91,0%)	8 (9,0%)		26(54,2%)	22 (45,8%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Se llevo a cabo la realización de Curvas ROC de la variable cuantitativa significativa tamaño tumoral preneoadyuvancia para determinar el punto de corte, que se contempla en la tabla 65 y 66.

Tabla 65: Análisis de variables cuantitativas pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
VARIABLES	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
TAM PRENA	36,40 ± 17,97	30,03 ± 17,26	0,004	40,46 ± 21,84	43,03 ± 25,01	0,676	30,64 ± 10,17	29,33 ± 16,98	0,165

Verde: variables estadísticamente significativas.

Tabla 66: Datos relacionados con las curvas ROC de las pruebas de imagen pre-tratamiento neoadyuvante.y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL												
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO				HER 2 POSITIVO		
	AUC	P	CORTE	S	E							
TAM PRENA	0,63	0,01	22,40 mm	83	36							

5.2.3.3 Análisis univariado de variables histopatológicas e inmunohistoquímicas.

Se observó que existe una relación entre el grado de diferenciación alto y una pRC total (p<0,019). También, se objetiva una asociación entre la presencia de RP y pRC total (p<0,035).

Respecto a la sobreexpresión de HER-2, aquellas pacientes con sobreexpresión del mismo se relacionaron con pRC total(p<0,0001). Además, se observó que las pacientes con E-caderina positivo, se relacionaban con pRC total (p<0,023).

No se obtuvo significación estadística en la presencia de carcinoma in situ en la BAG (p=0,876), pero si se vio una tendencia a la significación en la relación del grado del carcinoma in situ con la pRC total (p= 0,058).

En la división de subgrupos, si nos centramos en las pacientes HER-2 negativo, se objetivo una relación entre el Ki67 ≥ 30 y obtener pRC total ($p < 0,045$). Sin embargo, las pacientes HER-2 positivas tan sólo presentaron una tendencia a la asociación entre el grado de diferenciación ($p = 0,093$), el RP ($p = 0,075$), E-caderina ($p = 0,093$) y la pRC total.

Tabla 67: Análisis univariado entre variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
HISTOLOGÍA DUCTAL									
NO	16 (88,9%)	2(11,1%)	0,168	13 (92,9%)	1 (7,1%)	1,000	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,628
SI	168(74,3%)	58 (25,7%)*		114(89,1%)	14(10,9%)		54(55,1%)	44(44,9%)	
GRADO									
Grado 1-2	123(79,4%)	32(20,6%)	0,019	84 (88,4%)	11(11,6%)	0,737	39(65,0%)	21(35,0%)	0,093
Grado 3	37 (63,8%)	21(36,2%)*		22 (84,6%)	4 (15,4%)		15(46,9%)	17(53,1%)	
RP									
NO	64 (68,1%)	30(31,9%)*	0,035	46 (85,2%)	8 (14,8%)	0,197	8(45,0%)	22(55,0%)	0,075
SI	120(80,0%)	30 (20,0%)*		81 (92,0%)	7 (8,0%)		39(62,9%)	23(37,1%)	
HER 2									
NO	127(89,4%)	15 (10,6%)	0,0001						
SI	57 (55,9%)	45(44,1%)*							
Ki67 30									
Ki 67 ≤ 29	86 (79,6%)	22 (20,4%)	0,173	60 (95,2%)	3 (4,8%)	0,045	26(57,8%)	19(42,2%)	0,732
Ki67 ≥ 30	98 (72,1%)	38 (27,9%)*		67 (84,8%)	12(15,2%)*		31(54,4%)	26(45,5%)	
E-CADERINA									
NO	14(100,0%)	0 (0,0%)	0,023	11(100,0%)	0 (0,0%)	0,345	3(100,0%)	0 (0,0%)	0,093
SI	86 (72,3%)	33(27,7%)*		63 (86,3%)	10(13,7%)		23(50,0%)	23(50,0%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Se llevo a cabo la realización de Curvas ROC de la variable cuantitativa RE y Ki67 para determinar el punto de corte. En el caso de la muestra general se halló un punto de corte de RE de 85,50% y en las pacientes HER-2 positivas el punto de corte fue de 79,50%. Sin embargo, en las pacientes con HER-2 negativo, no se obtuvo significación estadística (tabla 68). En las pacientes sin sobreexpresión de HER-2 se obtuvo el punto de corte de Ki67 que fue de 46,50%. Estos resultados son similares con los obtenidos en la pRC tumoral.

Tabla 68: Análisis de variables cuantitativas histopatológicas e inmunohistoquímicas y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
RE	87,11 ± 21,25	71,67 ± 35,08	0,005	86,74 ± 23,01	84,87 ± 28,22	0,814	87,93 ± 16,85	67,27 ± 36,30	0,007
RP	31,78 ± 35,89	25,07 ± 34,88	0,087	30,81 ± 36,17	27,13 ± 37,01	0,508	33,93 ± 35,47	24,38 ± 34,44	0,105
Ki 67	35,34 ± 17,71	40,32 ± 19,65	0,067	35,95 ± 17,67	50,53 ± 21,54	0,017	33,98 ± 17,89	36,91 ± 17,96	0,321
% IN SITU	1,76 ± 6,19	5,06 ± 16,09	0,687	1,50 ± 4,98	4,93 ± 11,73	0,622	2,26 ± 8,05	6,26 ± 11,90	0,849

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación.

Tabla 69: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables histopatológicas e inmunohistoquímicas y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL															
	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO				
	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E
RE	0,62	0,01	85,5%	75	47						0,66	0,01	79,5%	84	44
Ki67						0,69	0,02	46,5%	60	75					

5.2.3.3.1 Subanálisis de la expresión de receptores hormonales.

Se llevó a cabo el subanálisis de los receptores hormonales, lo que permitió valorar los RE en la muestra general, observándose una relación entre RE < 10 y obtener una pRC total (p<0,001). Además, se observó que RE ≥ 50 se relaciona con no obtener pRC total (p<0,0001). Estos hallazgos se objetivaron también en las pacientes que presentaron sobreexpresión de HER-2. Sin embargo, esta tendencia no se observó en las pacientes HER-2 negativo.

Cuando se realizó el subanálisis de los RP, no se observó una relación estadísticamente significativa en la muestra general ni en las pacientes HER-2 negativo. Pero si se observó una tendencia a la significación entre receptores de progesterona 10% y pRC total en la muestra general. En las pacientes con sobreexpresión de HER-2, se observó una relación estadísticamente significativa entre RP ≥ 10 y no tener pRC total (p<0,035) y una tendencia a la significación entre RP 20 % y 50% y pRC total.

Tabla 70: Subanálisis receptores hormonales y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
RE 10									
RE < 10	5 (35,7%)	9(64,3%)*	0,001	5 (83,3%)	1(16,7%)	0,495	0 (0,0%)	8(100,0%)*	0,001
RE ≥ 10	179(77,8%)	51(22,2%)		122(89,7%)	14(10,3%)		57(60,6%)	37(39,4%)	
RE 20									
RE < 20	6 (40,0%)	9(60,0%)*	0,003	6 (85,7%)	1(14,3%)	0,550	0 (0,0%)	8(100,0%)*	0,001
RE ≥ 20	178(77,7%)	51(22,3%)		121(89,6%)	15(10,4%)		57(60,6%)	37(39,4%)	
RE 30									
RE < 30	7 (41,2%)	10(58,8%)*	0,002	6 (85,7%)	1(14,3%)	0,550	1 (10,0%)	9(90,0%)*	0,005
RE ≥ 30	177(78,0%)	50(22,0%)		121(89,6%)	14(10,4%)		56(60,9%)	36(39,1%)	
RE 50									
RE < 50	12(46,2%)	14(53,8%)	0,0001	9 (81,8%)	2(18,2%)	0,327	3 (20,0%)	12(80,0%)	0,004
RE ≥ 50	172(78,9%)*	46(21,1%)		118(90,1%)	13(9,9%)		54(62,1%)*	33(37,9%)	
RP 10									
RP < 10	83(70,3%)	35(29,7%)	0,075	62(87,3%)	9(12,7%)	0,413	21(44,7%)	26(55,3%)*	0,035
RP ≥ 10	101(80,2%)	25(19,8%)		65(91,5%)	6(8,5%)		36(65,5%)	19(34,5%)	
RP 20									
RP < 20	97(71,9%)	38(28,1%)	0,151	71(88,8%)	9(11,3%)	0,762	26(47,3%)	29(52,7%)	0,058
RE ≥ 20	87(79,8%)	22(20,2%)		56(90,3%)	6(9,7%)		31(66,0%)	16(34,0%)	
RP 50									
RP < 50	120(72,7%)	45(27,3%)	0,160	83(89,2%)	10(10,8%)	0,919	20(66,7%)	10(33,3%)	0,089
RP ≥ 50	64(81,0%)	15(19,0%)		44(89,8%)	5(10,2%)		18(46,2%)	21(53,8%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

5.2.3.3.2 Subanálisis HER 2.

Se realizó un subanálisis de las pacientes en pacientes HER-2 - (0), HER-2- (+1), HER-2- (+2 con FISH negativo), HER-2+ (2+ con FISH positivo) y HER-2 + (3+), dividiendo a las pacientes, en el cual no se objetivó resultados estadísticamente significativos.

Tabla 71: Subanálisis HER-2 y pRC total.

pRC TOTAL	NO	Recuento	HER 2 -		P
			0	+ / ++ FISH-	
			24(18,9%)	103(81,1%)	0,190
	SI	Recuento	5(33,3%)	10(66,7%)	
Total		Recuento	29	113	

5.2.3.4 Análisis univariado de las variables relacionadas con el tratamiento y la respuesta por pruebas de imagen.

Se subdividieron las pacientes según el esquema de tratamiento neoadyuvante recibido. Por un lado, pacientes que habían recibido tratamiento con AC+ T y por otro lado pacientes con otro tipo de neoadyuvancia, objetivándose una asociación significativa con la pRC total en toda la muestra ($p<0,003$) y en el subgrupo de HER-2 positivo ($p<0,009$). Aunque no se observaron diferencias significativas entre el tratamiento con inmunoterapia ni la densidad de dosis, si aparecía una tendencia a la significación cuando se examinó toda la muestra. No se demostró asociación con la pRC total para la interrupción de tratamiento ($p=0,565$), la causa de la misma ($p=0,765$) ni la suspensión de la QT ($p=0,464$).

Respecto a la respuesta por imagen al tratamiento neoadyuvante se observó una asociación significativa tanto en la muestra general ($p<0,0001$) como en los dos subgrupos HER-2 negativo ($p<0,002$) y HER-2 positivo ($p<0,003$).

Tabla 72: Análisis univariado entre variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
ESQUEMA TTO									
OTRA NA	24(100,0%)	0 (0,0%)	0,003	16(100,0%)	0 (0,0%)	0,219	8(100,0%)	0 (0,0%)	0,009
AC+T	160(72,7%)	60(27,3%)*		111(72,9%)	15(27,1%)		49(52,1%)	45(47,9%)*	
INMUNOTERAPIA									
NO	169(74,1%)	59(25,9%)	0,078	115(88,5%)	15(11,5%)	0,361	54(55,1%)	44(44,9%)	0,628
SI	15 (93,8%)	1 (6,3%)		12(100,0%)	0 (0,0%)		3 (75,0%)	1 (25,0%)	
RESP IMAGEN NA									
R. COMPLETA	43 (53,8%)	37(46,3%)*	0,0001	23 (74,2%)	8(25,8%)*	0,005	20(40,8%)	29(59,2%)*	0,003
R. PARC, ESTA, PROG	140(85,9%)	23 (14,1%)		103(93,6%)	7 (6,4%)		37(69,8%)	16(30,2%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

Se llevó a cabo la realización de Curvas ROC para determinar el punto de corte de la variable tamaño tras tratamiento neoadyuvante. En el caso de la muestra general se identifica un punto de corte de 8,75mm, en las pacientes HER-2 negativo el punto de corte es de 3,0mm y en las pacientes HER-2 positivo de 4,50mm.

Respecto, a las variables de seguimiento, no se obtuvo significación estadística entre las variables de los diferentes subgrupos ni en la muestra general.

Además, en las pacientes HER-2 negativo se objetivó una tendencia a la significación entre el intervalo de la última QT a la cirugía y la pRC total.

Tabla 73: Análisis de variables cuantitativas de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
VARIABLES	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
CICLOS Dism dosis	3,18 ± 2,30	3,50 ± 3,17	0,897	3,29 ± 2,54	2,67 ± 1,15	0,874	2,90 ± 2,02	3,86 ± 3,76	0,921
CICLOS interrupción	1,54 ± 1,04	1,17 ± 0,38	0,099	1,36 ± 0,68	1,00 ± 0,08	0,183	1,89 ± 1,49	1,21 ± 0,41	0,077
DURACIÓN QT	143,04± 29,11	153,17± 14,50	0,050	144,35± 27,84	151,53± 12,71	0,487	140,11± 31,82	153,71± 15,15	0,082
TAM POSNA	16,14 ± 16,43	8,76 ± 18,55	0,0001	18,66 ± 17,73	13,5 ± 22,60	0,041	10,83 ± 11,75	7,14 ± 16,95	0,004
I UltQT-Qx	36,90 ± 14,32	38,05 ± 15,42	0,887	36,06 ± 14,81	46,73 ± 24,57	0,077	38,77 ± 13,07	35,16 ± 9,61	0,254

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación.

Tabla 74: Datos relacionados con las curvas ROC de las variables de tratamiento y respuesta por pruebas de imagen y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL															
VARIABLES	TODA LA MUESTRA					HER 2 NEGATIVO					HER 2 POSITIVO				
	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E	AUC	P	CORTE	S	E
TAMPOSTNA	0,71	0,01	8,75 mm	65	75	0,66	0,04	3,0 mm	81	53	0,66	0,01	4,5 mm	63	68

5.2.3.5 Análisis univariado de las variables proinflamatorias.

De las variables analíticas proinflamatorias se observó una asociación estadísticamente significativa entre SII previo a la neoadyuvancia con la pRC total en la muestra general ($p < 0,020$) y en las pacientes HER-2 positivas ($p < 0,005$). Sin embargo, cuando se analizó SII postneoadyuvancia tan sólo se objetivó una tendencia a la significación en las pacientes pertenecientes a toda la muestra ($p = 0,078$).

En las pacientes HER-2 positivo se observó una asociación estadísticamente significativa entre PIV preneoadyuvancia y la pRC total ($p < 0,035$). Sin embargo, en la muestra general sólo se observó una tendencia a la significación ($p = 0,063$) para esta variable.

El resto de variables proinflamatorias no mostraron significación estadística.

Tabla 75: Análisis univariado entre variables proinflamatorias y pRC total.

RESPUESTA COMPLETA TOTAL									
VARIABLE	TODA LA MUESTRA			HER 2 NEGATIVO			HER 2 POSITIVO		
	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p	NO pRC	SI pRC	p
SII PRENA									
<600,56	120(80,5%)	29(19,5%)	0,020	78(90,7%)	8(9,3%)	0,545	42(66,7%)	21(33,3%)	0,005
≥600,56	64 (67,4%)	31(32,6%)*		49(87,5%)	7(12,5%)		15(38,5%)	24(61,5%)*	
SII POSTNA									
<600,56	82 (81,2%)	19(18,8%)	0,078	60(93,8%)	4(6,3%)	0,130	22(59,5%)	15(40,5%)	0,583
≥600,56	102(71,3%)	41(28,7%)		67(85,9%)	11(14,1%)		35(53,8%)	30(46,2%)	
SIRI PRENA									
<0,85	76 (77,6%)	22(22,4%)	0,505	53(94,6%)	3 (5,4%)	0,103	23(54,8%)	19(45,2%)	0,907
≥0,85	107(73,8%)	38(26,9%)		74(86,0%)	12(14,0%)		33(55,9%)	26(44,1%)	
SIRI POSTNA									
<0,85	60 (73,2%)	22(26,8%)	0,554	38(92,7%)	3 (7,3%)	0,403	22(53,7%)	19(46,3%)	0,765
≥0,85	121(76,1%)	38(23,9%)		87(87,9%)	12(12,1%)		34(56,7%)	26(43,3%)	
PIV PRENA									
< 306,40	111(79,9%)	28(20,1%)	0,063	75(89,3%)	9 (10,7%)	0,944	36(66,5%)	19(34,5%)	0,035
≥ 306,40	73(69,5%)	32(30,5%)		52(89,7%)	6 (10,3%)		21(44,7%)	26(55,3%)*	
PIV POSTNA									
< 306,40	93(76,2%)	29(23,8%)	0,766	66(93,0%)	5(7,0%)	0,172	27(52,9%)	24(47,1%)	0,690
≥ 306,40	91(74,6%)	31(25,4%)		61(85,9%)	10(14,1%)		30(58,8%)	21(41,2%)	
CA 15.3 PRENA									
<23,0	93(72,7%)	35(27,3%)	0,319	62(88,6%)	8 (11,4%)	0,878	31(53,4%)	27(46,6%)	0,373
≥ 23,0	84(79,2%)	22(20,8%)		59(89,4%)	7 (10,6%)		25(62,5%)	15(37,5%)	
CA 15.3 POSTNA									
<23,0	73(76,0%)	23(24,0%)	0,985	50(94,3%)	3 (5,7%)	0,167	23(53,5%)	20(46,5%)	0,713
≥ 23,0	82 (75,9%)	26(24,0%)		59(86,8%)	9(13,2%)		23(57,5%)	17(42,5%)	

Verde: variables estadísticamente significativas. Color peach fuzz: Variables con tendencia a la significación. * Relación de la significación.

5.3 REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONAL PARA CADA VARIABLE

Se realizó un análisis de regresión multivariante teniendo en cuenta la totalidad de la muestra y la **pRC tumoral**, para las variables con significación estadística en el univariable (edad, HTA, IMC, tiempo ACO, BIRADs, estadificación, cT, tamaño previo al tratamiento neoadyuvancia, grado diferenciación tumoral, HER-2, RP, RE 10, 20, 30, 50, E- Caderina, índice mitótico, esquema de tratamiento, respuesta por imagen a la neoadyuvancia, tamaño tras la neoadyuvancia, afectación BSGC, extensión extracapsular, tamaño de la metástasis ganglionar, ganglios afectos, SII previo a la neoadyuvancia y SII tras neoadyuvancia).

Tabla 76: Regresión logística condicional para cada variable (pRC tumoral).

VARIABLE	B	OR	IC 95%	P
EDAD	0,61	1,85	1,019-3,37	0,043
HTA	1,11	3,05	1,31-7,16	0,010
IMC	-0,084	0,92	0,86-0,97	0,007
TIEMPO ACO				0,124
BIRADS	0,95	2,59	1,35-4,97	0,004
ESTADIFICACIÓN				0,479
cT	0,80	2,22	1,10-4,48	0,025
TAMAÑO PRENA	-0,02	0,97	0,95-0,99	0,012
GRADO DIFER.	0,70	2,02	1,04-3,89	0,036
E-CADERINA				0,998
RE 30	1,79	6,01	1,93-18,71	0,002
RE 50	1,60	4,96	2,13-11,51	0,0001
RP	0,63	1,89	1,05-3,39	0,033
HER-2	1,87	6,46	3,37-12,39	0,0001
I MITÓTICO	0,99	2,68	1,17-6,11	0,019
ESQUEMA TTO				0,998
RESP NA	1,65	5,24	2,83-9,70	0,0001
TAMAÑO POSTNA	-0,04	0,96	0,94-0,99	0,003
AFECTACIÓN BSGC	1,64	5,16	1,46-18,19	0,011
TAMAÑO MTX GL	1,80	6,08	2,29-16,15	0,0001
ECE	2,72	15,25	2,04-113,75	0,008
SII PRENA	-0,70	0,49	0,28-0,89	0,019
SII POSTNA	-0,62	0,53	0,29-0,99	0,048

Verde: variables estadísticamente significativas. Negrita: variables sin significación estadística.

Se encontró una asociación positiva con la edad, HTA, IMC, BIRADS, cT, tamaño previo a la neoadyuvancia, grado diferenciación tumoral, HER-2, RP, RE 30, RE 50, índice mitótico, respuesta por imagen a la neoadyuvancia, tamaño tras la neoadyuvancia, afectación BSGC, extensión extracapsular, tamaño de la metástasis ganglionar, SII previo a la neoadyuvancia y SII tras la neoadyuvancia.

No resultó significativa la asociación con tiempo ACO, estadificación, E-caderina, esquema de tratamiento y ganglios afectados.

También se realizó un análisis de regresión multivariante teniendo en cuenta la totalidad de la muestra y la **pRC total**, para las variables HTA, IMC (cuali/cuanti), menopausia, tiempo ACO, BIRADS, estadificación, cT, tamaño previo a la neoadyuvancia, grado diferenciación tumoral, HER-2, RP, RE 10, 20, 30, 50, E- caderina, índice mitótico, esquema de tratamiento, respuesta por imagen a la neoadyuvancia, tamaño tras neoadyuvancia, y SII previo a la neoadyuvancia.

Tabla 77: Regresión logística condicional para cada variable (pRC total).

VARIABLE	B	OR	IC 95%	P
HTA	1,066	2,90	1,23-6,80	0,014
IMC	-0,093	0,91	0,86-0,97	0,004
IMC	0,62	1,86	1,036-3,36	0,007
TIEMPO ACO				0,133
MENOPAUSIA	0,61	1,84	1,00-3,36	0,049
BIRADS	0,89	2,44	1,27-4,68	0,004
ESTADIFICACIÓN				0,291
cT	0,87	2,40	1,16-4,93	0,018
TAMAÑO PRENA	-0,25	0,98	0,96-0,99	0,020
GRADO DIFER.	0,78	2,18	1,12-4,23	0,021
E-CADERINA				0,998
RE 30	1,84	6,31	2,02-19,69	0,001
RE 50	1,47	4,36	1,89-10,07	0,001
RP	0,63	1,87	1,04-3,38	0,037
HER-2	1,90	6,68	3,45-12,97	0,0001
I MITÓTICO	1,03	2,80	1,23-6,40	0,015
ESQUEMA TTO				0,998
RESP NA	1,65	5,24	2,81-9,76	0,0001
TAMAÑO POSTNA	-0,036	0,96	0,94-0,99	0,003
SII PRENA	-0,70	0,49	0,28-0,89	0,019

Verde: variables estadísticamente significativas. Negrita: variables sin significación estadística.

Se encontró una asociación positiva con HTA, IMC (cuanti/cuali), menopausia, BIRADS, cT, tamaño previo a la neoadyuvancia, grado diferenciación tumoral, HER-2, RP, RE 30, RE 50, índice mitótico, respuesta por imagen a la neoadyuvancia, tamaño tras la neoadyuvancia y SII previo al tratamiento neoadyuvante.

No resultó significativa la asociación con tiempo ACO, estadificación, E-cadherina y esquema de tratamiento.

Al realizar la regresión logística a nivel de **pRC ganglionar**, ninguna de las variables analizadas obtuvo significación estadística.

5.4 MODELOS PREDICTIVOS

Se realizaron varios modelos predictivos basados en los análisis de regresión logística multivariable, utilizando diferentes combinaciones de las variables de estudio que han resultado significativas y teniendo en cuenta la **pRC tumoral** y la totalidad de la muestra, tal y como se explicó en el apartado de material y métodos.

Tabla 78: Modelos predictivos 1,2 y 3.

MODELO PREDICTIVO pRC TUMORAL	TIPO DE VARIABLES UTILIZADAS						VARIABLES
	CLINICAS	PRUEBAS PRE TTO	HISTO INMUNO	PRUEBAS POS TTO	AP CIRUGÍA	ANALÍTICAS	
MODELO 1	X	X	X	X	X	X	EDAD, HTA, IMC, BIRADs, cT, TAMAÑO PRENA, GRADO DIF TUMORAL, RE30, RE 50, RP, HER-2, I. MITÓTICO, RESPUESTA A NA, TAMAÑO POSTNA, AFECTACIÓN BSGC, TAMAÑO MTX GANGLIONAR, ECE, SII PRENA y SII POSTNA.
MODELO 2	X	X	X	X		X	EDAD, HTA, IMC, BIRADs, cT, TAMAÑO PRENA, GRADO DIF TUMORAL, RE30, RE 50, RP, HER-2, I. MITÓTICO, RESPUESTA A NA, TAMAÑO POSTNA, SII PRENA y SII POSTNA.
MODELO 3	X	X	X			X	EDAD, HTA, IMC, BIRADs, cT, TAMAÑO PRENA, GRADO DIF TUMORAL, RE30, RE 50, RP, HER-2, I. MITÓTICO y SII PRENA.

El primer modelo que se elaboró incluye todas las variables clínicas, pruebas diagnósticas, pruebas tras el tratamiento neoadyuvante, resultados de la AP de la cirugía, y analíticas.

En el segundo modelo se prescinde de las variables AP de la cirugía.

Por último, se crea un tercer modelo en el que se seleccionan variables previas al tratamiento neoadyuvante. Los resultados de los modelos llevados a cabo se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 79: Análisis multivariable del Modelo 1, 2 y 3.

VARIABLE	B	OR	IC 95%	P
MODELO 1				
HTA	3,00	20,21	2,46-166,51	0,005
HER-2	1,79	5,97	1,19-29,94	0,003
SII PRENA	-2,40	0,091	0,21-0,40	0,001
I MITÓTICO	2,88	17,95	2,089-154,24	0,009
Constante	-3,49			
MODELO 2				
HTA	1,23	3,42	1,12-10,46	0,031
BIRADs	1,24	3,47	1,38-8,70	0,008
RP	0,82	2,27	1,02-5,07	0,045
HER-2	1,53	4,65	2,07-10,45	0,0001
RESP. IMAGEN NA	1,22	3,40	1,53-7,56	0,003
SII PRENA	-1,43	0,23	0,10-0,55	0,001
Constante	-3,79			0,034
MODELO 3				
HTA	1,14	3,13	1,16-8,42	0,024
BIRADs	0,93	2,53	1,18-5,41	0,017
RP	0,77	2,16	1,04-4,53	0,040
HER-2	2,00	7,41	3,58-15,34	0,000
RE 30	1,58	4,85	1,40-16,83	0,013
SII PRENA	-1,16	0,371	0,151-0,645	0,002
Constante	-3,48			0,0001

Se realizaron dos nuevos modelos de regresión logística multivariable, utilizando diferentes combinaciones de las variables de estudio que han resultado significativas y teniendo en cuenta la **pRC total** y la totalidad de la muestra.

Tabla 80: Modelos predictivos 4 y 5.

MODELO PREDICTIVO pRC TOTAL	TIPO DE VARIABLES UTILIZADAS						VARIABLES
	CLINICAS	PRUEBAS PRE TTO	HISTO INMUNO	PRUEBAS POS TTO	AP CIRUGÍA	ANALÍTICAS	
MODELO 4	X	X	X	X		X	HTA, IMC, MENOPAUSIA, BIRADs, cT, TAMAÑO PRENA, GRADO DIF TUMORAL, RE30, RE 50, RP, HER-2, I. MITÓTICO, RESPUESTA A NA, TAMAÑO POSNA y SII PRENA
MODELO 5	X	X	X			X	HTA, IMC, MENOPAUSIA, BIRADs, cT, TAMAÑO PRENA, GRADO DIF TUMORAL, RE30, RE 50, RP, HER-2, I. MITÓTICO y SII PRENA

El modelo número 4 incluyó todas las variables clínicas, pruebas diagnósticas, pruebas tras el tratamiento neoadyuvante y analíticas.

Se crea un quinto modelo en el que se seleccionan variables previas al tratamiento neoadyuvante.

Los resultados de los modelos llevados a cabo se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 81: Análisis multivariable del Modelo 4 y 5.

VARIABLE	B	OR	IC 95%	P
MODELO 4				
BIRADs	1,20	3,33	1,36-8,19	0,009
HER-2	1,45	4,29	1,96-9,42	0,0001
RESP NA	1,31	3,72	1,71-8,13	0,001
SII PRE NA	-1,25	0,29	0,13-0,63	0,002
Constante	-2,53			0,000
MODELO 5				
HTA	1,10	2,99	1,12-7,97	0,028
BIRADs	0,83	2,29	1,08-4,88	0,031
RP	0,79	2,20	1,05-4,59	0,036
RE 30	1,27	3,56	1,06-12,03	0,041
HER-2	2,01	7,47	3,60-15,48	0,0001
SII PRENA	-1,12	0,33	0,16-0,67	0,002
Constante	-3,45			0,0001

5.5 DESARROLLO DEL NOMOGRAMA COMO PRESENTACIÓN GRÁFICA DEL MODELO.

Los modelos que más se pueden adaptar a la clínica son los modelos 3 y 5 que utilizan tanto variables clínicas, variables de pruebas diagnósticas, como variables analíticas pretratamiento neoadyuvante. Además, presentan una mayor capacidad predictiva, al observarse en ellos diferentes AUC, como se muestra a continuación en la tabla 82.

Tabla 82: Datos relacionados con las curvas ROC de los diferentes modelos.

ÁREA BAJO LA CURVA MODELOS					
MODELO	Área	DE	p	95% de IC	
1	0,779	0,040	0,0001	0,700	0,859
2	0,818	0,035	0,0001	0,749	0,886
3	0,821	0,031	0,0001	0,759	0,883
4	0,816	0,032	0,0001	0,754	0,879
5	0,821	0,030	0,0001	0,762	0,879

5.5.1 Ecuación regresión logística y Curva ROC del Modelo 3.

Con los datos del modelo 3, se puede construir la ecuación de regresión logística, que nos permite detectar la probabilidad de pRC tumoral, a partir de las variables HTA, BIRADs, RP, HER-2, RE 30, SII PRENA.

HTA: No: 0 / Si:1.

BIRADs: 5,6: 0 / 4: 1.

RP: No: 0 / Si:1.

RE30: No: 0 / Si:1.

HER-2: No: 0 / Si:1.

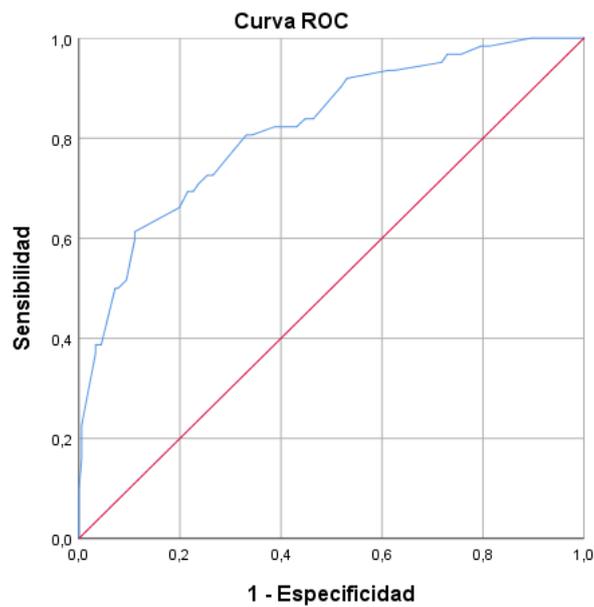
SII: <600,56: 0 / ≥ 600,56: 1

$$pRC = \frac{e^u}{1 + e^u}$$

$$u = a + b_1X_1 + b_2X_2 \dots b_pX_p$$

$$u = -3,48 + 1,14(\text{HTA}) + 0,93(\text{BIRADS}) + 0,77(\text{RP}) + 2,00(\text{HER 2}) + 1,58(\text{RE30}) - 1,16(\text{SIIPRE})$$

Figura 8: Curvas ROC Modelo 3.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

5.5.2 Ecuación regresión logística y Curva ROC del Modelo 5.

Este modelo incluye variables previas al tratamiento neoyuvante, la HTA, BIRADs, RP, RE 30, HER-2 y SII previo al tratamiento neoyuvante. Con estos datos, se puede construir la ecuación de regresión logística, que nos permite detectar la probabilidad de pRC total, a partir de estas variables.

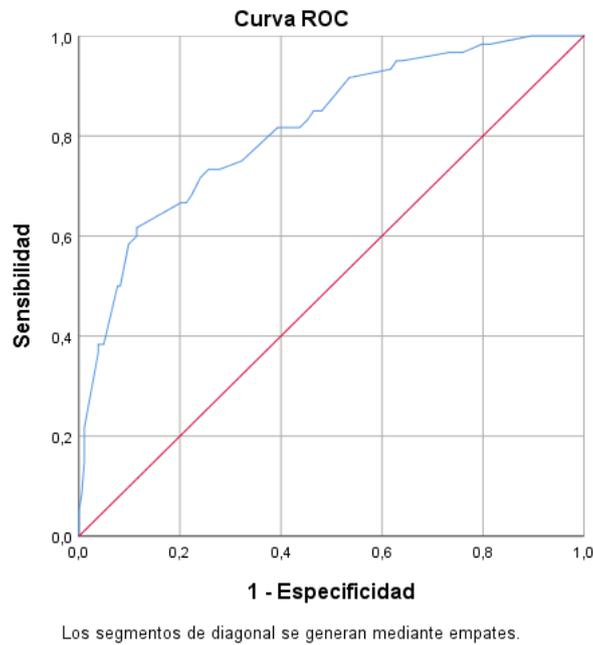
HTA: No: 0 / Si:1.
BIRADs: 5,6: 0/ 4: 1.
RP: No: 0 / Si:1.
RE30: No: 0 / Si:1.
HER-2: No: 0 / Si:1.
SII: <600,56: 0 / ≥ 600,56: 1

$$pRC = \frac{e^u}{1 + e^u}$$

$$u = a + b_1X_1 + b_2X_2 \dots b_pX_p$$

$$u = -3,45 + 1,10(HTA) + 0,83(BIRADS) + 0,79(RP) + 2,01(HER\ 2) + 1,27(RE30) - 1,12(SIIPRE)$$

Figura 9: Curvas ROC Modelo 5.



5.5.3 Representación gráfica del nomograma.

En las siguientes figuras se recoge la representación gráfica de los dos nomogramas llevadas a cabo (modelo 3 y modelo 5). Ambas representaciones son el resultado del empleo de la fórmula de regresión logística realizada a partir de ambos modelos.

Los diferentes valores de las variables presentan una puntuación. La puntuación total adquirida al sumar los valores obtenidos en cada variable se transfiere a una escala de riesgo.

Figura 10: Representación gráfica del nomograma del modelo 3.

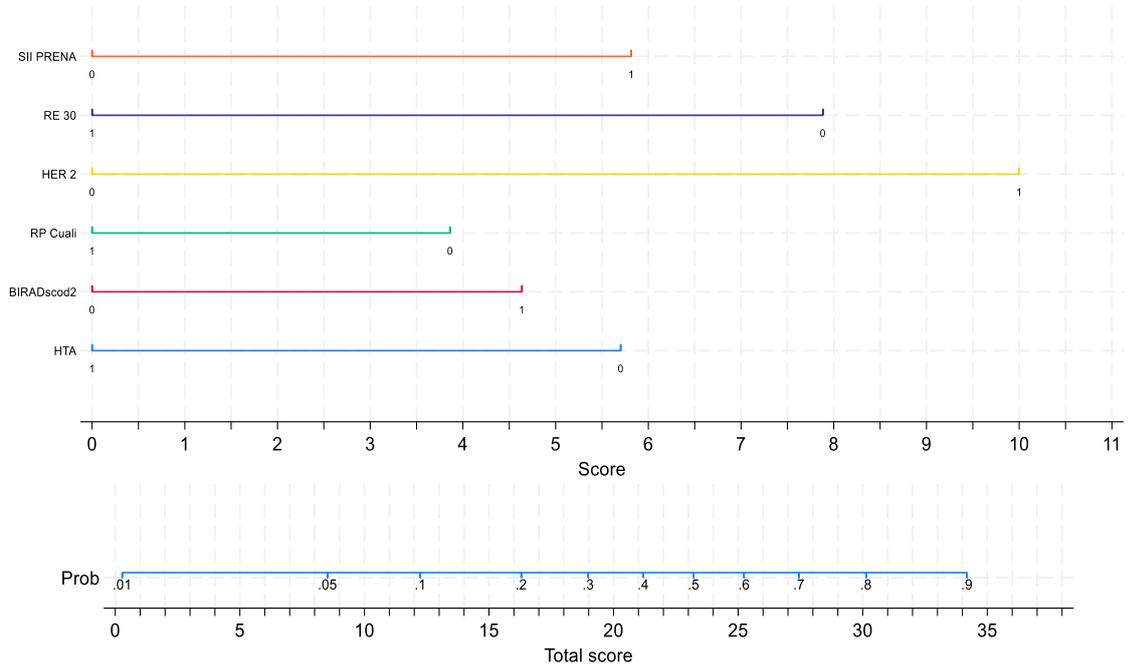
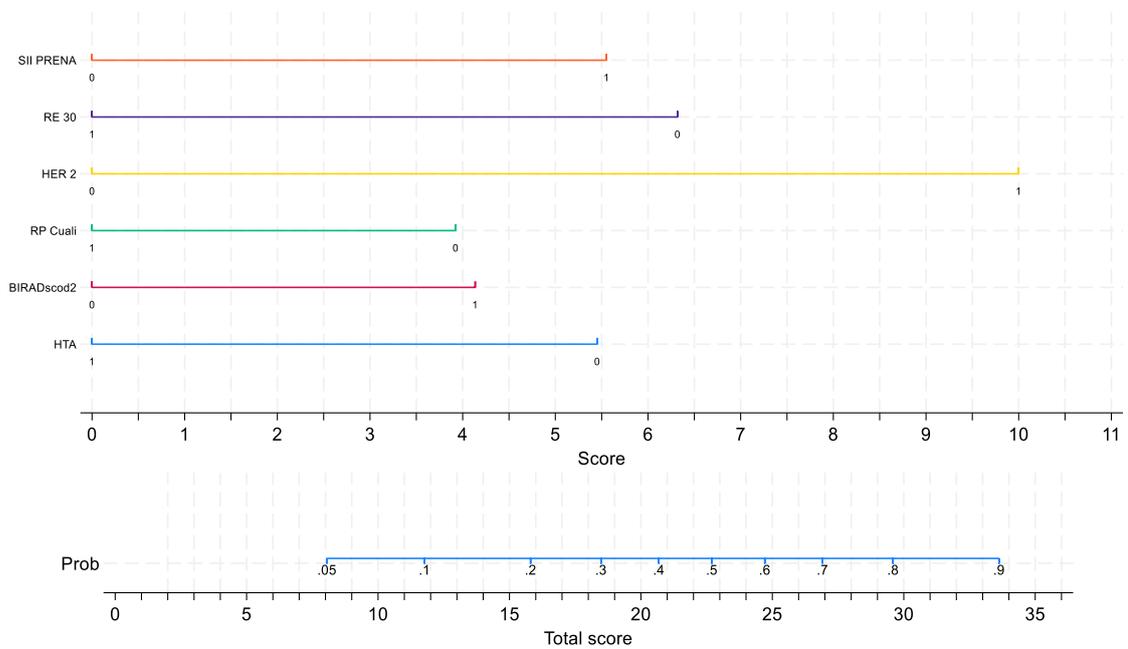


Figura 11: Representación gráfica del nomograma del Modelo 5.



5.6 ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO.

Para realizar un nomograma como modelo predictivo es imprescindible realizar una validación de su capacidad predictiva. Esta se realiza mediante la discriminación y calibración, complementándolo con la evaluación de su aplicabilidad clínica.

La valoración más adecuada de la capacidad predictiva de un nomograma, sería con una validación externa, que se realiza mediante la aplicación del modelo a una muestra distinta a la empleada actualmente. No obstante, esta técnica presenta una gran dificultad, por lo que se pueden llevar a cabo diversas técnicas tales como el bootstrapping. Esta técnica se basa en seleccionar un número elevado de muestras con reemplazamiento de la muestra original e ir ajustando el modelo en cada una de ellas. De esta manera se obtienen estimadores de la exactitud predictiva del modelo con una varianza relativamente pequeña.

5.6.1 Discriminación.

La exactitud predictiva representada mediante las Curvas ROC de los modelos 1,2 y 3 y sus respectivas áreas bajo la curva se muestran en la figuras y tablas siguientes.

Figura 12: Curvas ROC Modelos 1, 2 y 3.

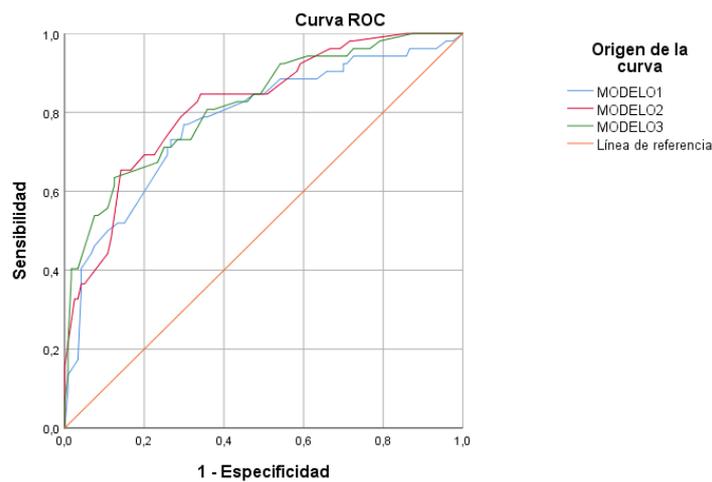


Tabla 83: Área bajo la Curva modelos 1, 2, 3.

ÁREA BAJO LA CURVA MODELO 1,2,3					
MODELO	Área	DE	p	95% de IC	
1	0,779	0,040	0,0001	0,700	0,859
2	0,818	0,035	0,0001	0,749	0,886
3	0,821	0,031	0,0001	0,759	0,883

Las curvas ROC de los modelos 4 y 5 con sus respectivas áreas bajo la curva se muestran en la figura y tabla siguientes:

Figura 13: Curvas ROC Modelos 4 y 5.

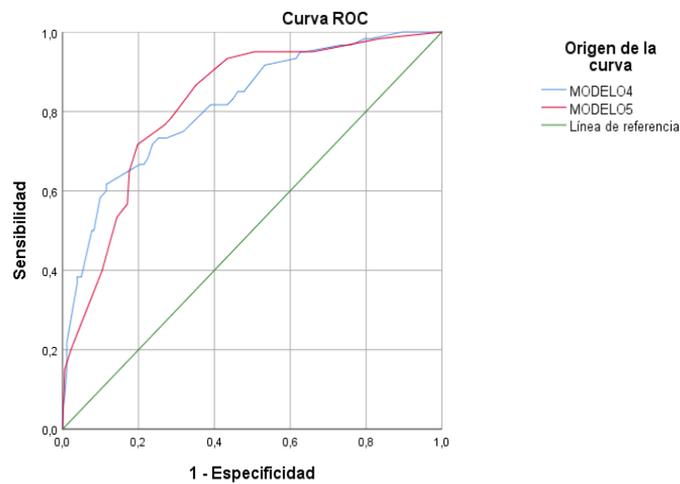


Tabla 84: Área bajo la Curva modelos 4,5.

ÁREA BAJO LA CURVA MODELO 4,5					
MODELO	Área	DE	p	95% de IC	
4	0,816	0,032	0,0001	0,754	0,879
5	0,821	0,030	0,0001	0,762	0,879

5.6.2 Calibración.

Para la calibración del modelo se llevó a cabo la prueba de Hosmer y Lemeshow, observándose un nivel de significación de 0,381 y 0,345 para el modelo 3 y modelo 5 respectivamente, por lo que, ambos modelos ajustan bien los datos, al no haber discrepancias estadísticamente significativas entre las frecuencias observadas y las esperadas.

Tabla 85: Prueba de Hosmer-Lemeshow modelo 3 y 5.

PRUEBA DE HOSMER Y LEMESHOW			
MODELOS	Chi-cuadrado	gl	Sig.
3	8,552	8	0,381
5	8,962	8	0,345

Además, se desarrolló el histograma de frecuencias esperadas y observadas de la prueba de Hosmer y Lemeshow que se muestra en las figuras 14 y 15.

Figura 14: Histograma de frecuencias esperadas y observadas de la prueba de Hosmer y Lemeshow para el Modelo 3.

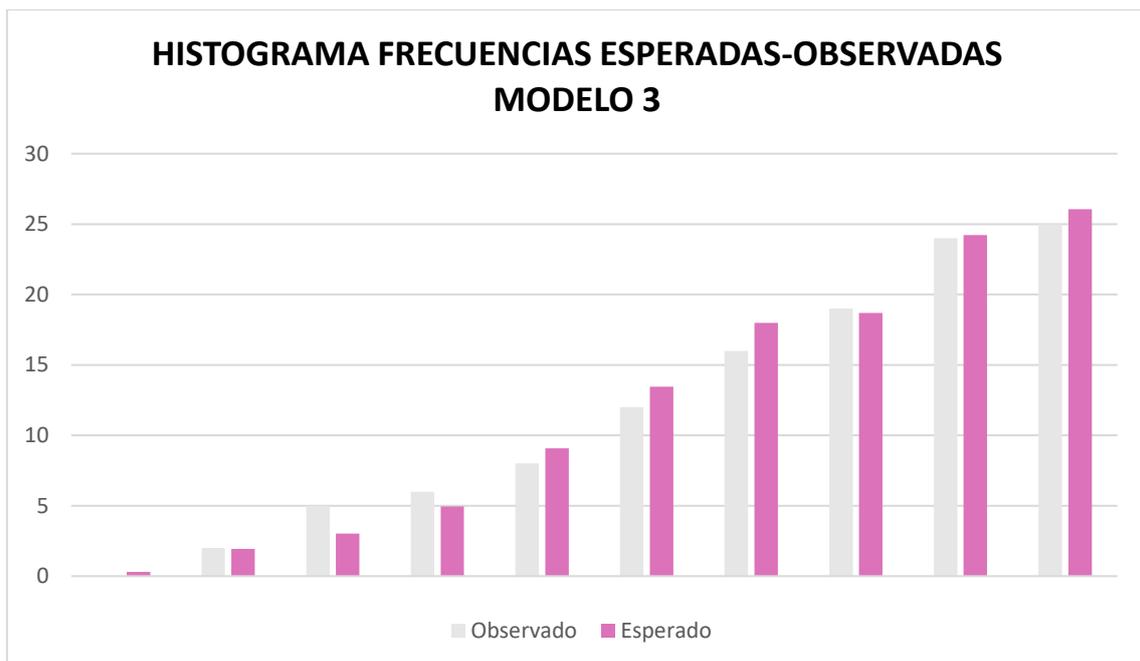
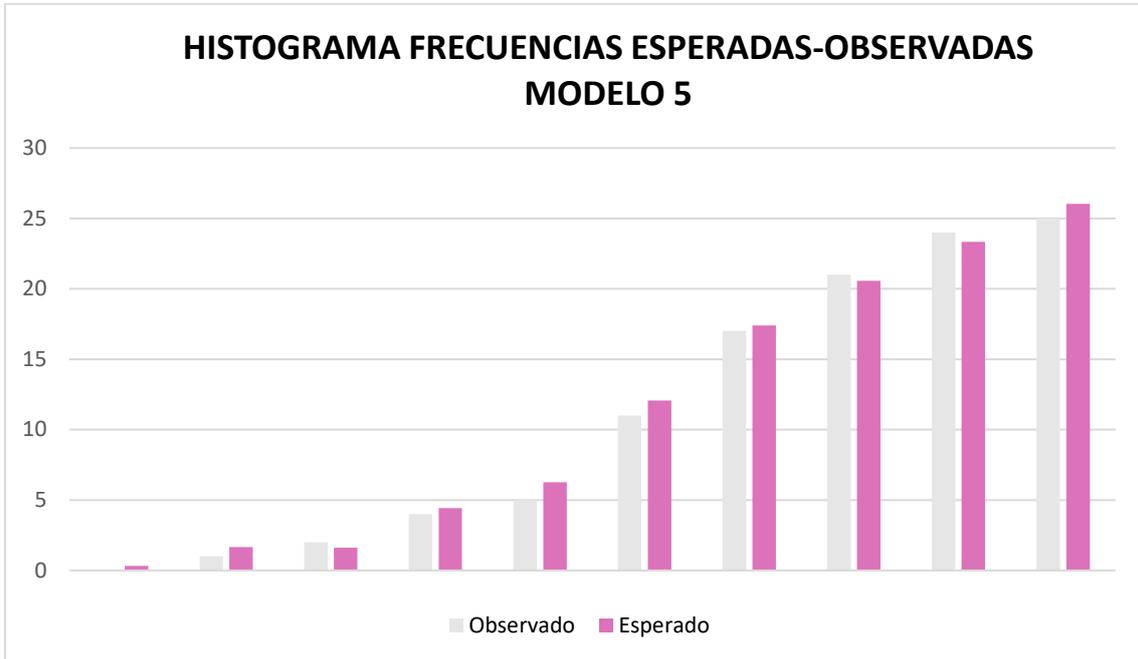


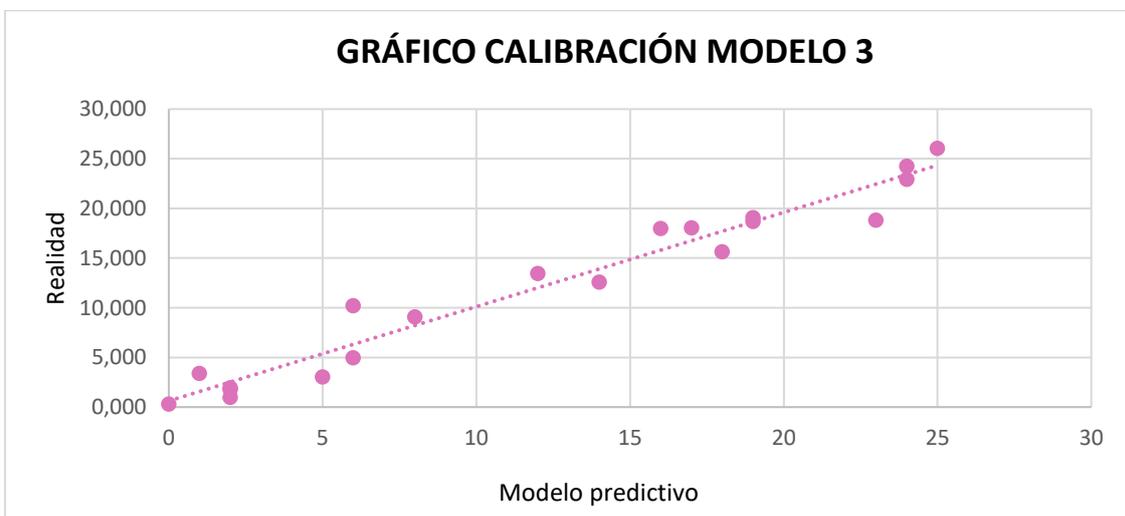
Figura 15: Histograma de frecuencias esperadas y observadas de la prueba de Hosmer y Lemeshow para el Modelo 5.



En las figuras siguientes se muestran las curvas de calibración correspondientes al modelo 3 y 5, en ellas el eje X de abscisas representa la probabilidad predicha por el nomograma y, en el eje de ordenadas, muestra la probabilidad actual de los datos. La predicción ideal la representa la línea de discontinua.

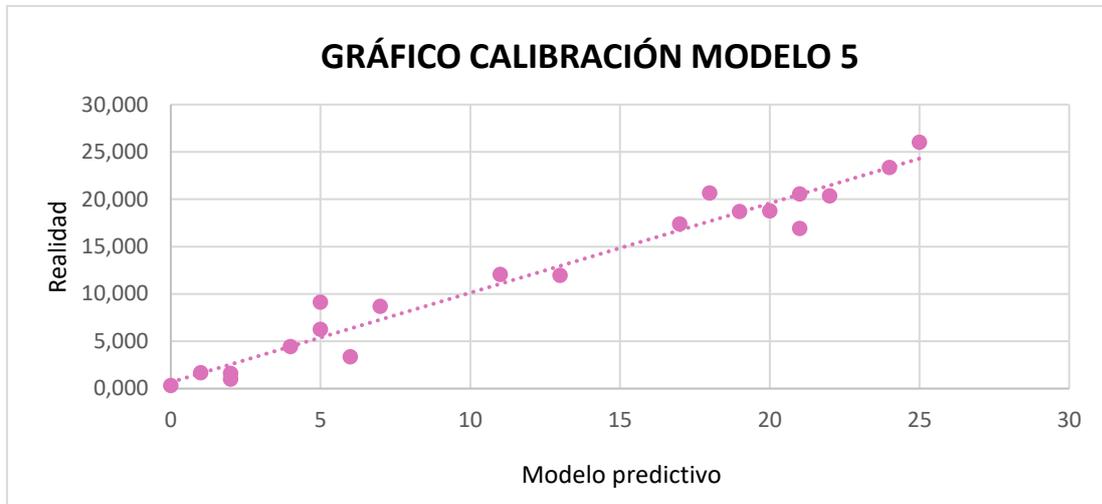
Modelo 3

Figura 16: Gráfico de calibración modelo 3.



Modelo 5

Figura 17: Gráfico de calibración modelo 5.



5.6.3 Prueba de asociación de la chi-cuadrado.

Tabla 86 y 87: Prueba de asociación chi cuadrado del modelo 3 y 5.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
MODELO 3	70,705	6	0,0001
	70,705	6	0,0001
	70,705	6	0,0001

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
MODELO 5	66,059	6	0,0001
	66,059	6	0,0001
	66,059	6	0,0001

El p valor en ambos modelos es <0.05, por lo que se rechaza la hipótesis nula de que los coeficientes beta de las variables que hay introducidas en el modelo son iguales a 0, eso significa que, el modelo ajustado, es significativamente mejor que el modelo nulo. Lo que implica que las variables independientes son capaces de explicar de manera conjunta la variable dependiente.

5.6.4 Clasificación: Porcentaje global de aciertos en la correspondiente tabla de contingencia.

Tabla 88: Clasificación pronosticado-observado modelo 3.

MODELO 3		PRONOSTICADO		
		pRC TUMORAL		Porcentaje correcto
OBSERVADO		No	Si	
pRCTUMORAL	No	167	14	92,3
	Si	31	31	50,0
Porcentaje global				81,5

El modelo 3 clasifica de manera correcta al 81,5% de los casos. El modelo pudo clasificar correctamente un porcentaje de casos superior al 50%, por lo que presume de validez.

Tabla 89: Clasificación pronosticado-observado modelo 5.

MODELO 5		PRONOSTICADO		
		pRC TUMORAL		Porcentaje correcto
OBSERVADO		No	Si	
pRCTOTAL	No	169	14	92,3
	Si	30	30	50,0
Porcentaje global				81,9

El modelo 5 clasifica de manera correcta al 81,9% de los casos. El modelo pudo clasificar correctamente un porcentaje de casos superior al 50%, por lo que presume de validez.

5.6.5 Utilidad clínica.

Para determinar el punto de corte de las Curva ROC se utilizó el Índice de Youden (sensibilidad+especificidad-1), estableciéndose los valores de eficacia predictiva de ambos modelos (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo).

Para el modelo 3 el punto de corte resultó ser de 36,24%. Para este punto la sensibilidad resulta de un 84,34%, la especificidad del 69,00%, el valor predictivo negativo de 50,0% y el valor predictivo positivo de 92,26%.

Para el modelo 5 el punto de corte resulta ser de 35,08%. Para este punto la sensibilidad resulta de un 84,0%, la especificidad del 68,18%, el valor predictivo negativo de 50,0% y el valor predictivo positivo de 92,34%.

5.6.6 Aplicabilidad del modelo.

Para facilitar la aplicación clínica se elabora una plantilla en Excel que permite un cálculo directo de la probabilidad de obtener pRC tumoral y pRC total tras el tratamiento neoadyuvante.

Figura 18: Aplicativo Excel para Modelo 3. Probabilidad de pRC tumoral en paciente HTA, con BIRADs 4, RP negativos, RE <30%, HER-2 negativo y SII preNA < 600.

VARIABLE	COEF BETA				
HTA	1,14				
BIRADS	0,93				
RP	0,77				
HER 2	2,00				
RE30	1,58				
SII PRENA	-1,16				
CONSTANTE	-3,48				
VARIABLE	VALOR				
HTA	1,00				
BIRADS	0,00				
RP	0,00				
HER 2	0,00				
RE30	0,00				
SII PRENA	0,00				
CONSTANTE					
PROBABILIDAD	0,09	PROBABILIDAD DE OBTENER pRC			

Figura 19: Aplicativo Excel para Modelo 5. Probabilidad de pRC total en paciente HTA, con BIRADs 4, RP negativos, RE <30%, HER-2 negativo y SII preNA < 600.

VARIABLE	COEF BETA				
HTA	1,10				
BIRADS	0,83				
RP	0,79				
HER 2	2,01				
RE30	1,27				
SII PRENA	-1,12				
CONSTANTE	-3,45				
VARIABLE	VALOR				
HTA	1,00				
BIRADS	0,00				
RP	0,00				
HER 2	0,00				
RE30	0,00				
SII PRENA	0,00				
CONSTANTE					
PROBABILIDAD	0,09	PROBABILIDAD DE OBTENER pRC			

5.6.7 Validación interna.

La puntuación del modelo fue validada internamente por técnicas de “bootstrap”, generando 200 muestras “bootstrap” con reemplazamiento desde los datos originales.

6.-DISCUSIÓN.

6 DISCUSIÓN

Aproximadamente, un 20% de los tumores de mama se clasifican como luminal B, presentando unas características biológicas y moleculares que todavía no se encuentran bien establecidas, pero que predicen un comportamiento y pronóstico más agresivo.

El tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama es un tipo de tratamiento que cada vez más va aumentando su interés, debido a que permite un mayor número de cirugías conservadoras y, además, permite evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante, así como el comportamiento a nivel molecular y biológico.

La pRC se considera un factor pronóstico muy relevante en la actualidad y, de hecho, es un marcador subrogado de supervivencia. Así, los inmunofenotipos tumorales HER-2 + y triple negativo, que presentan un alto porcentaje de pRC a la terapia sistémica primaria, han cambiado su pronóstico clínico en las últimas dos décadas. De esta manera predecir la pRC en las pacientes que presentan tumores luminal B sometidas a tratamiento neoadyuvante puede ser determinante como marcador pronóstico o de supervivencia como ocurre en otros subtipos moleculares.

Con el objetivo de determinar las pacientes que más se van a beneficiar de la terapia neoadyuvante y poder predecir la respuesta a este tratamiento dentro del grupo de los tumores laminares B, en la siguiente discusión se comparan los resultados obtenidos con los publicados en la literatura y así poder demostrar los objetivos anteriormente expuestos.

6.1 DETERMINAR VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (pRC) TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL B SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

Los resultados observados en la pieza quirúrgica tras el estudio anatomopatológico en las pacientes con tratamiento neoadyuvante fueron de 25,4% de pRC tumoral en el total de la muestra, si nos centramos en la sobreexpresión de HER-2, se obtuvo un 11,3% de pRC en el subgrupo de HER-2 negativo y un 45,1% de pRC tumoral en las pacientes con HER-2 positivo.

Estos resultados se asemejan a lo recogido en la literatura respecto a la pRC tumoral, los datos obtenidos son muy similares a lo observado en diferentes estudios, con una pRC tumoral que oscila entre un 6-30% (259,260,235); sin embargo, la pRC en tumores luminal B HER-2 negativo

suele ser más baja con un 9,3 % (rango: 5,5 % –31,3 %)(261) según diferentes series, en contraposición de una pRC más elevada en tumores luminal B HER-2 + de 20,8%(262,263).

Tabla 90: Resumen de resultados pRC tumoral (%) de diferentes estudios.

pRC TUMORAL			
AUTOR	AÑO	SUBTIPO	% pRC
Li et al.(264)	2016	Luminal HER-2 (RH +/-)	27,80% 58,20%
Boughley et al. (265)	2017	Luminal B HER-2 -	11,50%
Raphael et al.(266)	2018	Luminal B HER-2-	14,00%
Parveen et al.(267)	2019	RH + HER-2 - RH + HER-2 +	6,90% 36,00%
Fayanju et al.(224)	2019	Luminal B HER-2 -	8,10%
Torrisi et al. (221)	2021	Luminal B HER-2 -	15,40%
Huppert et al.(268)	2022	Luminal B HER-2-	15,00%
Garufi et al.(260)	2023	Luminal B HER-2 +/-	13,1%
Aktas et al.(269)	2023	Luminal B HER-2 -	10,90%
Tang et al.(270)	2024	RH + HER-2 +	11,54%
Yutong et al.(271)	2024	RH + HER-2+/-	36,40%
Bozdogan et al.(272)	2024	Luminal HER-2-	14,00%
Schettini et al.(273)	2024	RH + HER 2- RH+ HER2 +	5,60% 50,00%
Al Safi et al.(274)	2024	RH + HER-2 +/-	22,2%
Serie presentada	2024	Luminal B HER-2 +/- Luminal B HER -2 - Luminal B HER -2 +	25,4% 11,3% 45,1%

Como bien se recoge en la literatura los tumores de mama luminal B con sobreexpresión de HER-2 tienden a obtener una mayor pRC que aquellos que no sobreexpresan HER-2, esta mayor pRC se podría justificar por factores biológicos como el alto índice de proliferación celular que hace que aumenta la sensibilidad a los tratamiento con quimioterapia y además, la sobreexpresión de HER-2 promueven varias vías de señalización y de crecimiento celular, que debido a la utilización de terapias dirigidas son inhibidas pudiendo obtener una mayor pRC.

El análisis de las variables clínico-epidemiológicas predictoras de pRC tumoral demostró una asociación significativa con la edad al diagnóstico, HTA, IMC, tiempo de toma de anticonceptivos orales, clasificación BIRADs, estadificación y el tamaño preneoadyuvancia. Estos datos concuerdan con la mayoría de estudios relacionados con los factores que afectan a la pRC(275,276,175).

La edad al diagnóstico fue una de las variables clínicas valorada en este trabajo. En este estudio se estableció el límite de edad en 45 años según la definición en la literatura de mujer joven(277), representando un 31,6% de la muestra estudiada, y se objetivó en estas pacientes una asociación significativa con la obtención de pRC ($p < 0,042$). Al subdividir la muestra dependiendo de la sobreexpresión o no del HER-2, en pacientes con tumores HER-2 negativos se objetiva una tendencia a la significación en esta relación ($p = 0,08$), la cual no se observa en las pacientes HER-2 positivo.

Las mujeres que presentan cáncer de mama en edad precoz representan una población relativamente pequeña, pero muy importante, ya que muestran una mayor probabilidad de recaída debido a una mayor esperanza de vida. Según la literatura, el límite de edad para considerar el diagnóstico de un cáncer de mama en edad precoz es variado, generalmente, oscila entre 35 y 45 años según diversos estudios. López et al. (277), considera en su estudio el corte en 45 años, debido a las características distintivas y biológicas que presenta este grupo de edad.

Según los datos recogidos en el estudio de Verdial et al.(278), las mujeres más jóvenes presentan tasas de pRC mayores en comparación con pacientes de mayor edad. Se ha observado que la edad puede tener un rol distinto en relación con la obtención de pRC, dependiendo del subtipo biológico. En pacientes jóvenes con tumores con RH positivos y HER-2 negativo, se objetivó una mayor pRC, sin embargo, en pacientes con tumores RH positivos -HER-2 positivo no se observó una influencia de la edad en la obtención de pRC(279,280).

Los datos presenten en la literatura se asemejan con los obtenidos en nuestro estudio. La obtención de una mejor pRC tumoral en las pacientes jóvenes podría ser secundario a un índice de proliferación celular elevado, a qué estas pacientes suelen presentar menos comorbilidades, una respuesta inmune mayor y probablemente una mejor tolerancia a los tratamientos. La diferencia observada entre los dos subgrupos (HER-2 + y HER-2 -), podría deberse a que a pesar de que presentan una biología molecular más agresiva con índices de proliferación mayores, lo que debería de contribuir a una mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, probablemente el propio tratamiento anti-HER-2 podría tener un efecto tan potente que suprima la influencia de la edad en este subgrupo de pacientes.

En la serie analizada de pacientes el sobrepeso y la obesidad se relaciona con la pRC, observándose que pacientes con IMC altos, obtienen menos pRC. Cuando se subdivide la nuestra muestra, esta asociación pasa a ser relevante en el grupo de pacientes HER-2 positivo.

A nivel de la literatura este tema es controvertido. Algunos autores no han logrado encontrar relación entre el IMC y la pRC (281). Sin embargo, considerando el trabajo de Rasmy et al.(282), estos autores objetivaron que de las pacientes que no presentaron pRC, un 58,3% presentaban un IMC elevado. Además, se ha contemplado la obesidad como factor predictivo independiente de no obtener pRC en otros estudios (283).

En pacientes con sobrepeso y obesidad se han hallado niveles superiores de factor de resistencia a la insulina, así como un mayor número de citocinas antiapoptóticas y prometóticas, pudiendo ser una de las bases para obtener peor pRC. Además, del papel endocrino que juega el tejido adiposo, desempeña un rol clave en el metabolismo hormonal(284,285), por lo que en pacientes con tumores con RH positivos estos resultados se ven acentuados. Hay que tener en cuenta que los niveles elevados de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF1), podrían tener un papel sobre la proliferación tumoral. El receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1R) presenta una relación con varias vías señalización, pudiendo destacar las vías HER-2 y RE. La conexión entre IGF1R (que se puede ver aumentado en pacientes con obesidad) y las vías de HER-2 proponen la posible resistencia a terapias dirigidas como puede ser el tratamiento con trastuzumab, lo que podría justificar la menor tasa de pRC en las pacientes HER-2 positivo de nuestra muestra, al igual que ocurría en el estudio Neo ALTTO (284).

Por tanto, según los resultados del presente estudio se deduce que la obesidad influye negativamente en la obtención de pRC debido a un aumento de IGF1, insulina, estrógenos circulantes y que esto se ve incrementado en las pacientes que sobreexpresan HER-2 debido a la posible relación entre las vías HER-2 y el IGF1R, por lo que, sería interesante continuar esta línea de estudio y el desarrollo de terapias individuales relacionadas con la vía IGF1R combinadas con el tratamiento anti-HER-2 en pacientes con sobrepeso u obesidad.

Otro de los factores de riesgo cardiovascular que se analizó como posible factor predictivo de pRC, fue la HTA tratada farmacológicamente, objetivándose una asociación significativa. Se observó la relación entre la presencia de HTA con una menor pRC ($p < 0,008$), manteniendo una tendencia a la significación en ambos subgrupos.

En cuanto a la HTA y su relación con la pRC tumoral, los resultados existentes de los estudios no son consistentes, al igual que los estudios que sugieren la HTA como factor de riesgo de padecer cáncer de mama(286,287).

Sin embargo, a pesar de la escasa evidencia el posible mecanismo de asociación entre pRC e HTA puede ser debido a que la HTA presenta una vía fisiopatológica común relacionada con el tejido adiposo que produce un aumento de los factores de crecimiento endotelial desarrollando un estado inflamatorio crónico, y produciendo además un bloqueo de la apoptosis, lo que podría producir una peor pRC. Si se aumentará el tamaño muestral probablemente, se alcanzaría una significación estadística en los subgrupos HER-2 – y HER-2 +. Una mejor comprensión de las modificaciones y cambios fisiológicos que produce la HTA en las pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante permitiría predecir mejor la respuesta a la terapia neoadyuvante.

Tras estos resultados, se determinó si la toma de diferentes tratamientos antihipertensivos podía estar asociados con pRC tumoral. Para ello, se recogieron los diferentes fármacos antihipertensivos que llevaban las pacientes en su tratamiento crónico en el momento del diagnóstico. Se observó una tendencia a la significación entre la toma de IECA y pRC.

Esta tendencia, se asemeja a lo encontrado en la literatura no solamente en cáncer de mama, sino que también se ha objetivado en pacientes con cáncer de recto que han recibido tratamiento con neoadyuvancia(288,289).

Por lo tanto, se propone como hipótesis de líneas futuras de investigación que las pacientes que toman IECA antes y durante el tratamiento neoadyuvante podrían obtener un mayor pRC tumoral debido a que los fármacos IECA producen una disminución de la neovascularización, disminuyen los niveles de VEGF, produciendo una actividad antiinflamatoria y proapoptótica lo que podría contribuir a obtener esa pRC tumoral.

Otra de las variables epidemiológicas consideradas, fue la toma de anticonceptivos orales a lo largo de la vida de la paciente, teniendo en cuenta los años sometidas al tratamiento, observándose una menor pRC cuantos más años de toma de anticonceptivos orales, con un punto de corte observado de 3,5 años, pero sin clasificar el tratamiento según el tipo de anticonceptivo oral.

A pesar de los estudios que evalúan el riesgo de cáncer de mama con la toma de anticonceptivos orales, el efecto de los anticonceptivos orales sobre el desarrollo de cáncer de mama y sobre la respuesta al tratamiento neoadyuvante sigue sin ser concluyente(290,291).

En el estudio actual se ha visto una menor pRC al aumentar los años de toma de anticonceptivos, lo que podría deberse a mecanismos relacionados a una mayor exposición a estrógeno que promoverían el crecimiento del tumoral. Para confirmar los hallazgos encontrados en relación con el tiempo de administración de anticonceptivos orales deberíamos tener en cuenta otra serie de posibles factores de confusión que en este estudio no se analizaron como el tipo de anticonceptivo oral (anticonceptivos combinados, nuevas progestinas, nuevos métodos locales...), la edad en la que se inició y cuánto tiempo lo estuvo, dosis...

La clasificación BIRADs de las pruebas de imagen (ecografía, mamografía y/o resonancia magnética mamaria) previas a la terapia neoadyuvante presentó una asociación significativa con la pRC.

Respecto a la asociación directa de la clasificación de BIRADs (previa al tratamiento neoadyuvante) y la obtención de pRC no está claramente definida en la literatura, aunque sí se ha objetivado algunas características en RMN previa (como el contraste dinámico) al tratamiento que se han relacionado con la obtención pRC (292,293).

La relación de presentar BIRADs 4 en las pruebas de imagen y obtener pRC podría ser debido a que lesiones BIRADs 4, representan lesiones con unas características morfológicas menos sugestivas de malignidad que las lesiones BIRADs 5 (lesiones que tienen un VPP del 70%), que al ser más sugestivas de malignidad pueden relacionarse con tumores más evolucionados.

Respecto a las variables relacionadas con el tamaño tumoral detectado en las pruebas de imagen diagnósticas realizadas previamente del inicio de la terapia neoadyuvante, se observó una relación significativa entre pRC tumoral y cT, estadificación y el tamaño preneoadyuvancia (mm). Se observó que los tumores T1-T2, estadio I, IIA y con un tamaño (mm) menor presentaban una asociación significativa con pRC, sin observarse distinción al analizar ambos subgrupos, a excepción del tamaño tumoral medido en mm.

Según la literatura consultada, se observa que los tumores de mama que tienen un menor tamaño independientemente del subtipo molecular, podrían presentar una mayor frecuencia de pRC que otros tumores de mama con un mayor tamaño. En el estudio de NBRST(237), se observó que los tumores T1-T2 obtenían mayor tasa de pRC, por lo que la probabilidad de pRC se vio disminuida al incrementarse el tamaño tumoral. Sin embargo, en este mismo estudio se analizó esta relación en cada subtipo molecular, en el cual no se observaron diferencias significativas

para el subgrupo luminal B ni para el subgrupo HER-2. En el estudio realizado por Houvenaeghel et al.(238), tampoco se observaron diferencias significativas en el análisis de subgrupos según el subtipo molecular en ninguno de los grupos incluidos luminal y luminal-HER-2.

Por lo tanto, la pRC tiende a ser mayor en tumores con un menor tamaño (menor estadio, menor T o menos mm), probablemente secundario a que los tumores más pequeños se encuentran en etapas más iniciales de crecimiento celular con probablemente una menor heterogeneidad entre sus células y con menos alteraciones a nivel del microambiente tumoral. Hasta el momento, la literatura no recoge una fuerte evidencia entre la asociación del subtipo molecular, el tamaño tumoral y la pRC, pero si la relación entre el tamaño tumoral y la pRC, lo que concuerda con los hallazgos de este estudio en referencia a los tumores categorizados como luminares B, no observándose diferencias significativas entre los subgrupos HER-2 + y HER-2 -, en cuanto a la T del TNM y al estadiaje.

Sin embargo, los resultados de este estudio como se expone más adelante, también ponen de manifiesto que los tumores más agresivos o dediferenciados (G3) presentan una mayor pRC, debido a esto, se podría pensar que estos tumores presentan un crecimiento mayor por lo que tendrían un mayor tamaño y a su vez una menor pRC posterior. Esta hipótesis contradice los datos obtenidos en esta investigación, en la cual se visualiza que tumores con menor tamaño obtienen mayor pRC, estos hallazgos se podrían justificar debido a la implementación del programa de cribado, lo que ha permitido la detección de tumores de mama en estadios más precoces y con un menor tamaño tumoral, indistintamente, del grado tumoral que presenten.

El análisis de las variables patológicas predictoras de pRC tumoral demostró diferencias significativas en la relación con la obtención de pRC para el grado de diferenciación tumoral, la sobreexpresión de HER-2, E-caderina, índice mitótico, Ki67, receptores de estrógeno y progesterona.

Respecto al grado de diferenciación tumoral como se ha comentado anteriormente, se observa que pacientes con grado 3 presentaban una mayor pRC que las pacientes con grado 1 y 2 con una asociación significativa ($p < 0,034$).

En la literatura consultada se observa una relación significativa entre un alto grado de diferenciación tumoral y la presencia de pRC en la pieza quirúrgica, como se refleja en el estudio de Jarzab et al. (240), en el cual se incluyeron 353 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama

y sometidas a QT neoadyuvante, observándose que las pacientes que presentaban tumores de alto grado (G3), presentaban una mayor pRC, por lo que propone al grado de diferenciación tumoral como un factor independiente para la pRC.

Los hallazgos del estudio presentado coinciden con lo reflejado en la literatura: una menor diferenciación tumoral refleja un mayor índice de proliferación celular y pleomorfismo nuclear, siendo tumores más agresivos y con mayor vulnerabilidad a los tratamientos neoadyuvantes.

Tabla 91: Resumen de resultados en diferentes estudios de la asociación del grado de diferenciación tumoral y la pRC tumoral.

GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL			
AUTOR	AÑO	SUBTIPO	P
Li et al. (294)	2018	RH + HER2-; RH-HER2+	0,044
Parveen et al.(267)	2019	RH + HER2 + RH + HER 2 - RH - HER 2 + RH - HER 2 -	0,0003
Aktas et al.(269)	2023	Luminal B HER-2 -	0,070
Bozdogan et al.(272)	2024	Luminal HER-2-	0,024
Tang et al.(270)	2024	RH + HER-2 +	0,157
Al Safi et al.(274)	2024	RH + HER-2 +/-	0,0001
Serie presentada	2024	Luminal B HER2 -/+	0,034

Al analizar la presencia de E-caderina en la anatomía patológica de la biopsia, se observó una asociación significativa entre la presencia de E-caderina y la probabilidad de obtener pRC. En la serie analizada hubo 14 pacientes que no presentaron positividad para la E-caderina y que no obtuvieron pRC, entre esos 14 pacientes, 11 presentaban histología lobulillar.

Estos datos concuerdan con lo encontrado en la literatura sobre el tipo histológico, debido a que se ha observado que las pacientes con tumores lobulillares, independientemente del esquema de tratamiento presentan una menor pRC que otras histologías como el carcinoma ductal infiltrante(246,247).

Siguiendo las líneas de la bibliografía consultada, la no expresión del complejo molecular E-caderina en las células tumorales del carcinoma lobulillar podría producir un descenso de la unión de las células tumorales en el microambiente tumoral lo que facilitaría su expansión local y a distancia. Esto podría explicar la complejidad de este subtipo molecular y la escasa respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, presentando menores tasas de pRC tal y como se recoge en la

literatura y en este estudio, sin embargo, la complejidad del tema precisaría continuar con proyectos diseñados para confirmar los hallazgos anteriores.

En el análisis realizado en esta serie de datos se obtuvo que los tumores luminal B HER-2 negativo presentan una asociación entre un porcentaje de Ki67 \geq 30% y la pRC tumoral. El rendimiento de Ki67 fue mayor en la determinación de pRC en el grupo luminal HER-2 negativo. Se observó un valor de corte de expresión de Ki67 del 46,50%, sin embargo, presentó un AUC de 0.7 con una baja sensibilidad y especificidad.

El antígeno Ki67 es un marcador de proliferación celular, se puede detectar en todas las fases del ciclo celular a excepción de la fase G0. En la mama normal se puede determinar en cantidades menores al 3%; en la literatura se recoge que un elevado porcentaje de Ki67 se relaciona significativamente con una mayor tasa de pRC tumoral. En tumores mamarios está asociado a peor pronóstico y a una buena respuesta a la quimioterapia. Sin embargo, todavía no se ha llegado a un consenso para determinar el punto de corte, siendo el punto de corte más empleado el del intervalo entre el 10-25%(295,296).

En el Consenso de Sant Gallen del año 2013(131), se aconsejó el uso de Ki67 como factor para diferenciar entre los subtipos moleculares luminal A y B de cáncer de mama, demostrando que los niveles de Ki 67 $>$ 20% presentan una mayor correlación para diferenciar el subtipo luminal A del luminal B. Aunque, hasta el momento no se ha hallado un límite de Ki67 validado para predecir pRC tumoral, diferentes autores comunican distintos límites de Ki67 12%, 20%, 25%, 30%, 35%, incluso hasta el 50%, y todos ellos proponen una asociación entre Ki67 elevados y pRC(297). Horimoto et al.(298), objetiva que la pRC obtenida es mayor en tumores luminales HER 2 negativos, considerando como punto de corte un 35%. Bozdogan et al. describen un punto de corte aun superior situándolo en un 40%, también en pacientes con subtipo molecular luminal B HER-2 negativo (299). En el estudio realizado por Yoshioka et al.(300), se objetivó que Ki67 era un marcado de obtención de pRC; no obstante, no se demostró una relación entre Ki67 y pRC en tumores con RH positivos-HER-2 + y HER-2 puros. Otros estudios no han podido confirmar estos datos(301).

Según la corriente que defiende que una elevada tasa de proliferación proporciona una mayor respuesta al tratamiento sistémico, los tumores que presentan una mayor sensibilidad al tratamiento con QT son altamente proliferativos, por lo que se propone que el valor de Ki67 puede proporcionar un beneficio a la terapia sistémica neoadyuvante. Por lo tanto, tumores que presentan una sobreexpresión de Ki67 elevada, presentarían una mayor pRC tumoral. En este estudio la correlación entre pRC y Ki67 se objetiva en pacientes con RH positivo y HER-2 negativos

probablemente debido a que estas pacientes carecen del uso de tratamiento anti-HER-2 a nivel neoadyuvante; esto podría hacer que en las pacientes que presentan una diana terapéutica específica (anti-HER-2) esta relación del Ki67 y la pRC deje de ser relevante. Otra hipótesis que se puede plantear ante esta disyuntiva observada entre las pacientes luminal-HER negativa y las pacientes luminal HER-2 positiva es la influencia en la cohorte de pacientes de este último grupo de un número menor de pacientes, por lo que diferiría el poder estadístico.

Se analizó la relación de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona en la pRC tumoral. Además, en un análisis exploratorio adicional, se realizaron diferentes subgrupos según el estatus de RH. Se paso a analizar el porcentaje de sobreexpresión de los RE, observándose que los tumores con RE<10% presentan una asociación significativa con obtener pRC, además, los tumores con RE \geq 50% presentan una relación significativa con no obtener pRC. Esto se mantiene en las pacientes que sobreexpresan HER-2, sin embargo, se objetiva una pérdida de asociación en las pacientes luminal B-HER-2 negativo.

Respecto a los receptores de progesterona, se observó que aquellas pacientes clasificadas como RP negativos presentaban una asociación significativa con pRC.

En la literatura, se recogen datos que indican que el porcentaje de los RE se considera un predictor independiente de pRC tumoral. Los tumores con un porcentaje mayor de RE manifestaban una reducción tumoral menor y por lo tanto una menor pRC. Se estableció en algunas series el punto de corte de asociación entre el porcentaje de RE y la pRC entre el intervalo de 60-80% (241).

Además, se ha estudiado la relevancia de la presencia o ausencia de los receptores de progesterona, en el cual se ha observado una tendencia a la significación relacionando los tumores que no expresan RP presentan tasas mayores de pRC tumoral, con respecto a los que presenta positividad de ambos receptores(242). Van Mackelenbergh et al. (243), en la revisión sistemática llevada a cabo, objetivó que los pacientes con RP negativos presentaban una asociación significativa con pRC tumoral, en comparación con las pacientes que presentaban positividad para ambos receptores (11,2 % frente a 5,8 %, respectivamente, $p < 0,001$). Además, el análisis multivariante que llevaron a cabo objetivó que la ausencia de RP es un factor predictivo de pRC. Torrisi et al. (221), determinaron que la presencia de expresión de RE inferior al 50% junto con la falta de RP, parece mostrar una probabilidad mayor de pRC, sin embargo, a la larga se relaciona con peores resultados.

Los datos hallados en la literatura se asemejan a los obtenidos en el presente estudio tanto a nivel de receptores de estrógeno como a nivel de receptores de progesterona.

Los RH (RE y/o RP) son un factor predictivo de pRC altamente estudiados en la literatura, sin embargo, la relación entre el porcentaje de expresión de RH tumorales y la pRC está menos referenciada. Como bien se refleja en este estudio cuanto mayor porcentaje de RE presenta el tumor, se objetiva una disminución de pRC tras el tratamiento neoadyuvante. A nivel clínico, sería de utilidad poder establecer un punto de corte del porcentaje de los RE para así determinar que pacientes presentan una mayor probabilidad de pRC. Por consiguiente, se supondría que los tumores que expresaran RE con un porcentaje mayor que el punto de corte determinado se comportarían de manera diferente probablemente a nivel molecular y proliferativo que las pacientes con tumores con un menor porcentaje de RE. Estas pacientes con un elevado porcentaje de RE, probablemente manifiesten un menor rendimiento al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y se podrían valorar ofrecer otro tipo de tratamiento neoadyuvantes como terapias endocrinas que permitan aumentar la tasa de pRC.

Tabla 92: Resumen de resultados en diferentes estudios de la asociación de RE y la pRC tumoral.

RECEPTOR DE ESTRÓGENO			
AUTOR	AÑO	SUBTIPO	P
Li et al.(264)	2016	Luminal HER-2	0,028
Raphael et al.(266)	2018	Luminal B HER-2-	0,0002
Li et al. (294)	2018	RH + HER2-; RH-HER2+	0,003
Parveen et al.(267)	2019	RH + HER2 + RH + HER 2 - RH - HER 2 + RH - HER 2 -	0,0003
Chen et al.(302)	2023	Luminal A y B (HER-2 -)	0,001
Bozdogan et al.(272)	2024	Luminal HER-2-	0,024
Tang et al.(270)	2024	RH + HER-2 +	0,001
Yutong et al.(271)	2024	Luminal HER-2 TN	0,001
Al Safi et al.(274)	2024	RH + HER-2 +/-	0,0001
Serie presentada	2024	Luminal B HER-2 +/- Luminal B HER -2 +	0,0001 0,0001

El debate continua con los receptores de progesterona, algunos estudios seleccionan como límite para considerar receptores de progesterona positivo entre el 10%-20%(303), sin embargo, en el estudio que se presenta se considera un límite menor del 1% como se presenta en otros trabajos, debido a que si establece un límite menor, se demuestra una mayor exigencia para determinar la asociación entre la negatividad de los RP y la pRC tumoral(243,297,304).

Como es sabido, los RP presentan una función importante en el ciclo tumoral y en la proliferación tumoral, por lo que estarían asociados a tumores con una menor respuesta a la quimioterapia y, por lo tanto, más agresivos; esto podría justificar los resultados obtenidos.

Sin embargo, en los datos obtenidos se observa una pérdida de asociación entre RE cuantitativos y presencia de RP en las pacientes luminal B HER-2 negativo, probablemente tenga relación con la adicción de trastuzumab-pertuzumab al tratamiento neoadyuvante en las pacientes HER-2 +, lo que influye en la obtención de una mayor tasa de respuesta completa en las pacientes HER-2 +, tal y como se recoge en la literatura(305).

Tabla 93: Resumen de resultados en diferentes estudios de la asociación de RP y la pRC tumoral.

RECEPTOR DE PROGESTERONA			
AUTOR	AÑO	SUBTIPO	P
Li et al.(264)	2016	Luminal HER-2	0,014
Van Mackelenbergh et al.(243)	2018	RE + RP- (HER 2 +/-)	0,001
Li et al. (294)	2018	RH + HER2-; RH-HER2+	0,000
Parveen et al.(267)	2019	RH + HER2 + RH + HER 2 – RH - HER 2 + RH - HER 2 -	0,014
Chen et al.(302)	2023	Luminal A y B (HER-2 -)	0,001
Tang et al.(270)	2024	RH + HER-2 +	0,467
Yutong et al.(271)	2024	Luminal HER-2 TN	0,001
Al Safi et al.(274)	2024	RH + HER-2 +/-	0,0001
Serie presentada	2024	Luminal B HER-2 +/- Luminal B HER -2 +	0,032 0,043

Otra variable tenida en cuenta al realizar el análisis de la muestra es la sobreexpresión de HER-2, que presenta una asociación significativa con obtener pRC tumoral. Además, se llevó a cabo un subanálisis dividiendo a las pacientes con HER-2 (+) y HER-2 (++) con FISH negativo, pero no se objetivó asociación con la pRC.

Los datos obtenidos a nivel de la sobreexpresión de HER-2 coinciden con lo observado en la literatura, ya que, se considera un factor independiente de pRC tumoral(261,306). A nivel celular, HER-2 presenta homodímeros o heterodímeros con otro HER, siendo HER-3 el más frecuente. Esto produce la fosforilación del dominio de la tirosina quinasa, lo que conduce a la estimulación de la vía MAPK/PI3K/AKT, que produce el crecimiento de células tumorales, incrementa sus características invasivas, resistencia a la apoptosis y la angiogénesis. Por lo anterior, el bloqueo de la vía HER con trastuzumab-pertuzumab ha logrado una mejora de las tasas de pRC en estas pacientes(306).

Según la literatura, las tasas de HER-2 (+) y HER-2 (++) con FISH sin amplificación suelen incrementarse de manera paralela con el aumento del porcentaje de los RH (151). Sin embargo, en el momento actual, todavía se tiene escaso conocimiento sobre el funcionamiento de estos tumores, aunque se sigue estudiando la posible influencia sobre el pronóstico y la pRC, todavía no se ha llegado a un acuerdo(152).

Como se ha expuesto anteriormente, los resultados encontrados cuadran con los datos de la literatura consultada, y de acuerdo con muchos artículos este aumento de pRC tumoral en las pacientes luminal B HER-2 positivo, se debe al tratamiento con terapias dirigidas en estas pacientes(234,129,307). Los resultados obtenidos en el subanálisis de HER-2, también concuerda con los datos recopilados hasta el momento y se requerirán más estudios prospectivos para llegar a un consenso.

Se investigó, la asociación entre el esquema de tratamiento empleado y la pRC; debido al carácter retrospectivo del estudio y al periodo de evaluación, no existe una completa homogeneidad en los protocolos de quimioterapia, aunque el 88,9% de las pacientes recibieron tratamiento basado en antraciclinas y taxanos. El estudio, demostró la asociación entre haber recibido tratamiento con antraciclinas y taxanos (independientemente de haber recibido terapia anti-HER-2) con la obtención de pRC tumoral.

Hasta el momento, en la literatura actual se recogen como esquemas básicos de tratamiento aquellos que incorporaban antraciclinas junto taxanos durante 6 meses previos al tratamiento neoadyuvante. En las pacientes con sobreexpresión de HER-2, se completaría este tratamiento con la administración de trastuzumab y pertuzumab. Se ha objetivado que en los esquemas de tratamiento que contiene antraciclinas las pacientes presentan un mayor número de toxicidades a corto y largo plazo asociadas, por lo que en los últimos años está tomando un auge creciente la corriente basada en realizar un decalaje en el tratamiento neoadyuvante retirando del

esquema las antraciclinas, considerando regímenes de tratamiento neoadyuvante con taxano-carboplatino-trastuzumab - pertuzumab (188).

Con los hallazgos obtenidos, se puede concluir que esta desescalada de tratamiento podría estar sobreestimada, ya que en nuestro estudio sí que se objetiva que aquellas pacientes que han recibido tratamiento completo con antraciclinas y taxanos presentan una asociación significativa con pRC tumoral.

Respecto a la respuesta obtenida por imagen en las pacientes de la muestra tras recibir tratamiento neoadyuvante se observó una asociación significativa entre las pacientes que habían obtenido respuesta completa según criterios RECIST y la presencia de pRC. Además, se observó una relación entre el un tamaño residual (mm), y pRC tumoral.

Vriens et al.(308), estudiaron en su ensayo clínico INTENS la relación de la RMN de mama y la ecografía de mama tras la terapia neoadyuvante y su relación con la pRC tumoral. Se objetivó, una capacidad muy parecida entre la RMN de mama y la ecografía de mama a la hora de medir el tamaño residual tras tratamiento neoadyuvante.

En el estudio ACRIN 6657, se evaluó la enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante mediante RMN demostrando una asociación entre el tamaño y la detección de pRC(307).

Sin embargo, el estudio de Rajan et al. (309), también tuvo en cuenta el subtipo molecular, debido a que las pacientes con sobreexpresión de HER-2 (bien con tumores RH positivos o negativos), presentan un patrón concéntrico, que asocia a tasas más elevadas de pRC, sin embargo, los tumores luminales presentan más frecuentemente un patrón fragmentado que asocia una peor respuesta.

Los resultados de la presente serie concuerdan con los hallados con la literatura, debido a que un menor tamaño tumoral residual, se asocia en diferentes series a pRC(310,307); teniendo en cuenta el tipo de prueba que se realice para informar de estos hallazgos, en nuestro caso se dispuso de RMN de mama y ecografía mamaria. Por otra parte, la serie analizada difiere con la literatura ya que el patrón de respuesta no obtuvo asociación con pRC tumoral. La importancia de saber con precisión la respuesta obtenida al tratamiento neoadyuvante, mediante el tipo de respuesta radiológica y tamaño de la enfermedad residual puede ayudar a realizar una mejor planificación y optimización del tratamiento quirúrgico en aquellas pacientes que no vayan a obtener pRC.

Respecto a los hallazgos obtenidos a nivel ganglionar se observó que aquellas pacientes que no presentaban afectación de la BSGC o que presentaban células tumorales aisladas se asociaban significativamente con pRC tumoral con respecto a las pacientes que presentaban micrometástasis /macrometástasis. Además, se evaluó la presencia de ECE, observándose que la ausencia de ECE presentaba una asociación con obtener pRC tumoral. También, se realizó la subdivisión del tamaño residual de la metástasis ganglionar, en metástasis $<2\text{mm}$ o $\geq 2\text{mm}$ observando que aquellas que tenían un tamaño menor de la metástasis se asociaba de manera significativa a la obtención de pRC tumoral.

Si analizamos los resultados obtenidos en la literatura, algunos autores pretenden relacionar la pRC tumoral obtenida tras la neoadyuvancia y las características obtenidas a nivel axilar, y así poder predecir aquellas pacientes que puedan beneficiarse de tratamientos menos agresivos a nivel axilar. En el estudio llevado a cabo por Youssef et al.(311), que tenía como objetivo obtener una relación entre la pRC tumoral y la respuesta axilar, se observó que las pacientes que habían obtenido pRC tumoral, también demostraron una respuesta completa a nivel axilar. Al realizar la subdivisión molecular de los diferentes tumores se observó que las pacientes con receptores hormonales positivos presentaban una menor tasa de pRC ganglionar tras conseguir pRC completa. En el estudio realizado por Tadros et al. (312), se objetivó que la respuesta obtenida a nivel de pieza quirúrgica tras tratamiento neoadyuvante se relacionaba con el estado ganglionar.

Las tasas de pRC mamaria y ganglionar obtenidas en este estudio oscilan entre 11,3% y 15,9% respectivamente en los tumores Luminal HER-2 negativo, siendo mayores en los tumores luminal HER-2 positivos (45,1% y 47,2% respectivamente), dichos hallazgos se asemejan a lo reflejado en la literatura(313), pero el objetivo del presente estudio no fue analizar la relación de la pRC tumoral con la pRC ganglionar, sino, observar las características patológicas obtenidas a nivel axilar que se relacionan con obtener pRC tumoral. Por el momento los resultados obtenidos en los casos incluidos se pueden justificar con los argumentos expuestos en la literatura, debido a que las pacientes que no presentan afectación axilar o solo presentan células tumorales aisladas en la BSGC tras el tratamiento neoadyuvante, presentaban tumores de mama menos avanzados, con un tamaño tumoral más pequeño, por lo que probablemente obtengan una mayor pRC tumoral como se ha visto anteriormente, y al igual que ocurre con la ECE y con el tamaño de la metástasis residual. No obstante, la evidencia de esta relación en la literatura es controvertida, por lo que sería interesante continuar esta línea de estudio para así determinar en qué pacientes se podría desescalar el tratamiento a nivel axilar.

6.2 DETERMINAR VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA A NIVEL AXILAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL B SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

En la serie estudiada de pacientes se observó una pRC ganglionar axilar en el 25,4% (30 pacientes) cN positivas previamente, la cual obtuvo una asociación estadísticamente significativa con la expresión de RE, la sobreexpresión de HER-2, la respuesta por imagen tras el tratamiento, la presencia de ILV, la presencia de IPN, el tamaño tumoral y el porcentaje de tumor in situ en la anatomía patológica de la pieza quirúrgica.

La pRC fue mayor en la muestra de pacientes con sobreexpresión de HER-2 (47,2%), en comparación con las pacientes HER-2 negativo (15,9%).

Otros factores analizados como la edad, el IMC, la estadificación inicial, la expresión del receptor de progesterona, el índice proliferativo Ki67, el grado de diferenciación y tipo histológico no mostraron relación con la repuesta axilar a la quimioterapia

De las variables estudiadas, la sobreexpresión de HER-2 mostró una fuerte asociación con la obtención de pRC a nivel axilar.

En estudios previos, la variable de sobreexpresión de HER-2 asociada a pRC axilar ha sido validada (313,314). Alvarado et al. (315) informaron que los pacientes HER-2 positivos tenían una tasa más alta de pRC axilar que los pacientes HER-2 negativos, lo que fue consistente con nuestros datos.

En el estudio realizado por Vila et al. (316), desarrollaron un nomograma para incluir factores predictivos de respuesta axilar en tumores de mama que habían recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, incluyendo diferentes subtipos moleculares, y se observó como factor predictivo la sobreexpresión de HER-2 ($p < 0,0001$).

Hee Jun et al. (317), en su estudio evaluaron 1044 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tratadas con terapia neoadyuvante y posteriormente sometidas a cirugía, de la muestra recogida, las pacientes RH positivos /HER-2 positivo obtuvieron una pRC axilar de 58,6 % (95 de 162) y las pacientes con RH positivos / HER-2 negativo obtuvieron una tasa de pRC axilar menor 32,5 % (110 de 338), siendo estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).

Como anteriormente se ha expuesto, la sobreexpresión de HER-2 es un factor que se asocia con la obtención pRC tumoral, al igual que con la pRC axilar, y probablemente esta fuerte asociación

se vea justificada por la intensificación del tratamiento neoadyuvante a través de las terapias de doble bloqueo anti-HER-2 (trastuzumab-pertuzumab).

Además, se analizó la influencia de los receptores hormonales y la pRC axilar, observándose una asociación entre presentar un porcentaje bajo de RE (<10%) con la obtención de pRC axilar, de la misma manera la presencia de RE \geq 50% se relaciona con la no obtención de pRC axilar.

La investigación encabezada por Jin Xi et al.(318), presentó como objetivo la selección de factores predictivos y la realización de un nomograma para predecir la pRC axilar en pacientes con cáncer de mama sometidas a terapia neoadyuvante mostrando que el estado de los RE fue factor predictivo independiente de pRC axilar.

Al igual que en el trabajo anterior, en el estudio multicéntrico llevado a cabo por Jia Xi et al. (319), en el cual se evaluaron las características clínicas y patológicas de pacientes diagnosticadas de cáncer mama para predecir la respuesta patológica a nivel axilar reveló que la expresión de RE se asoció significativamente con la obtención de pRC axilar.

Al igual que ocurre con la pRC tumoral, el presente estudio refleja que cuanto mayor porcentaje de RE presenta el tumor, se objetiva una disminución de pRC axilar tras el tratamiento neoadyuvante, tal y como se ve reflejado en la literatura consultada. Los tumores de mama que presentan un elevado porcentaje de RE son tumores que presentan una mayor dependencia a los estímulos hormonales, por lo que, suelen tener una peor respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, debido a que su desarrollo no depende solamente de la proliferación celular sino también de estímulos hormonales, por este motivo, el microambiente tumoral juega un papel muy importante en la respuesta a las diferentes terapias neoadyuvantes, en consecuencia, predecir que pacientes van obtener una mayor pRC axilar, según el estado de los receptores hormonales es un punto clave para determinar la clase de tratamiento neoadyuvante más adecuado. En la subdivisión de la muestra la asociación significativa se mantiene en las pacientes sin sobreexpresión de HER-2 y se pierde en aquellas que presentan HER-2 +, seguramente se podría justificar por el menor tamaño muestral que presenta.

Al evaluar la respuesta por imagen tras el tratamiento neoadyuvante y el tamaño del tumor mediante pruebas de imagen tras el tratamiento neoadyuvante, se observó una asociación con la obtención de pRC axilar.

El tamaño de tumor residual después de la administración de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y medido a través de pruebas de imagen es un destacado factor predictivo de pRC

ganglionar en pacientes con cáncer de mama incluido el subtipo molecular luminal B- HER-2+/- . Muchos modelos de respuesta axilar han incluido el tamaño tumoral residual mediante pruebas de imagen tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (319). Otro estudio que presentaba como objetivo evaluar la respuesta mediante RMN a nivel de mama y otros factores patológicos tumorales para selección pacientes con pRC axilar, demostró que la respuesta a nivel de RMN de la mama tenía un valor predictivo en la obtención pRC ganglionar(320).

Como se ha justificado mediante la literatura mencionada, las pacientes con un mayor tamaño tumoral en las pruebas de imagen tras el tratamiento neoadyuvante presentan una asociación con una menor pRC axilar, esto se basa en que las pacientes que no presentan apenas reducción del tamaño tumoral, presentan tumores más agresivos, con un microambiente tumoral con poblaciones celulares más resistentes a los tratamientos por lo que probablemente tengan una mayor capacidad para la penetración en los ganglios linfáticos.

Respecto a las variables de respuesta a nivel de la pieza quirúrgica del tumor de la mama se ha encontrado asociación significativa entre pRC axilar y la presencia de ILV y de IPN y el tamaño tumoral residual mamario.

A nivel de la ILV e IPN en la pieza quirúrgica se ha objetivado una asociación con la presencia de pRC ganglionar axilar.

Según el estudio realizado Ying et al. (321), se considera que la presencia de ILV en el tumor residual tras el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama es un factor predictivo independiente de peor supervivencia, lo que muestra una mayor carga tumoral residual y una probabilidad más baja de obtención de pRC axilar.

En el trabajo realizado por Zheng et al. (322), se evaluó la presencia de pRC ganglionar a nivel axilar según la respuesta ganglionar clínica a través de ecografía junto con diferentes variables y características clínico-patológicas como el subtipo molecular y la ILV en una muestra de 953 pacientes, en el cual se observó que la invasión linfovascular tras el tratamiento neoadyuvante era predictor independiente de pRC axilar ($p < 0,05$).

Respecto a la IPN, varios estudios recogen que su presencia a nivel del microambiente tumoral de la mama, produce una mayor agresividad, y por consiguiente una mayor infiltración a nivel axilar con una menor respuesta a la terapia neoadyuvante(323,324).

Según lo expuesto anteriormente y los resultados obtenidos en el trabajo actual tanto la ILV como IPN, indican una biología tumoral más agresiva, y una menor pRC axilar. Las pacientes con tumores que presentan ILV e IPN en la pieza quirúrgica tras el tratamiento neoadyuvante, sugiere la existencia de un microambiente tumoral y una carga residual que potencia la invasión de vasos linfáticos y neurales por lo que favorece la invasión tumoral y presentan una mayor resistencia a nivel de las terapias administradas. Probablemente estas poblaciones celulares presenten características tanto moleculares como inmunitarias que favorezcan esa resistencia a la quimioterapia, con lo que llevaría a una peor pRC axilar. Además, si se observa ILV e IPN en el tumor residual de la pieza quirúrgica quiere decir que estas pacientes no han obtenido una pRC tumoral completa por lo que según se recoge en la literatura existe una asociación entre la obtención de pRC tumoral y pRC axilar. Debido a esto, sería interesante continuar esta línea de estudio para intensificar o realizar terapias más personalizadas según estas características.

Otra de las variables tenidas en cuenta fue el tamaño tumoral residual en la pieza quirúrgica tras el tratamiento neoadyuvante, observándose que existía una asociación significativa, por lo que, un mayor tamaño residual se relaciona con no obtener pRC ganglionar tras el tratamiento neoadyuvante.

La carga tumoral residual obtenida en la pieza quirúrgica tras el tratamiento neoadyuvante está ampliamente asociada con el pronóstico de la enfermedad y se asocia con la afectación residual de los ganglios linfáticos a nivel axilar. Las pacientes con tumores con sobreexpresión de RH positivos y HER-2 negativos presentan 2,5 veces más riesgo de presentar enfermedad residual asociada a afectación ganglionar tras el tratamiento neoadyuvante que otros tipos de histologías (se incluyeron también pacientes con RH +/HER-2 +)(325).

Otro estudio cuyo objetivo fue investigar si la obtención de pRC en la mama se asociaba a una pRC axilar en pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante, incluyendo diferentes tipos histológicos, observó que la pRC de la mama se relacionaba con la obtención de ypN0, sobre todo en los subtipo RH + HER-2 +, HER-2 puro y triple negativo(313).

Como se ha expuesto anteriormente, las pacientes que presentan tras el tratamiento neoadyuvante una carga tumoral residual se relacionan con tumores que no han hecho una adecuada respuesta a ese tratamiento, por lo que se podría relacionar con una inadecuada respuesta a nivel ganglionar axilar.

Al analizar los valores de Ca 15.3, solamente se observó una asociación significativa entre los valores de Ca 15.3 preneoadyuvancia a nivel cuantitativo y la pRC ganglionar, con un punto de corte de 19,65 pero con una escasa sensibilidad y especificidad (67,1% y 64,3% respectivamente).

Respecto a la influencia del Ca 15.3 está siendo estudiado como posible marcador predictivo para la obtención de pRC a nivel axilar en el cáncer de mama, los estudios engloban los diferentes subtipos moleculares incluyendo pacientes Luminal B; las investigaciones relacionan el Ca 15.3 con una mayor carga tumoral y afectación ganglionar, pudiendo presentar una menor pRC tanto en la mama como a nivel axilar. Sin embargo, estos resultados pueden estar influenciados por otras características tumorales y por las diferentes terapias administradas a las pacientes(275,326).

Respecto a los resultados obtenidos sobre Ca 15.3 se asemejan con lo publicado en la literatura. Los tumores luminal B se caracterizan por la obtención de una peor pRC tanto tumoral como axilar, debido a una biología más agresiva que otros subtipos moleculares, por lo que probablemente la elevación de Ca 15.3 antes de la terapia neoadyuvante se traduce con una peor pRC debido a la agresividad tumoral y a la mayor carga tumoral característica de este subtipo de cáncer de mama.

Al realizar el estudio de regresión logística, ninguna de las variables analizadas mantiene la significación estadística, lo que puede explicarse por la reducción del tamaño muestra.

Hasta el momento escasos estudios recogen datos de factores clínico-patológicos en cáncer de mama luminal B (HER-2 negativos/HER-2 positivo), que han recibido tratamiento neoadyuvante y su relación con pRC ganglionar. La respuesta ganglionar a la quimioterapia se ha establecido como una característica pronóstica relevante, por lo que conocer y evaluar los factores predictivos que pueden intervenir en ella y poder predecir que pacientes pueden beneficiarse de tratamientos más agresivos neoadyuvantes y a nivel de cirugía axilar es de vital importancia.

6.3 DETERMINAR VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA A NIVEL AXILAR Y TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

Se realizó el análisis de posibles variables predictoras de pRC total a nivel de la mama y de la axila, debido a que la asociación entre los factores predictivos de respuesta en la mama y en la axila no están bien delimitados, y han sido poco estudiados en la literatura sobre todo en el subtipo luminal B exclusivamente.

Del total de la muestra analizada 60 pacientes con tumores luminal B (24,6%) obtuvieron pRC total, de las cuales 15 pacientes (10,6%) presentaban tumor luminal B HER-2 negativo y 45 pacientes (44,1%) sobreexpresaban HER-2.

En el análisis agrupado realizado por Cortazar et al.(263), se registró que la obtención de pRC tanto a nivel tumoral como de ganglios linfáticos (ypT0 ypN0 o ypT0/is ypN0 respuesta patológica completa) presentó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global mayor que la obtención de pRC sólo a nivel de la mama (ypT0/is).

Sin embargo, los factores predictivos que se asocian a la obtención de una pRC total a nivel de la mama y a nivel axilar simultáneamente, están menos estudiados. En un estudio cuyo objetivo era identificar factores predictores de pRC tumoral a nivel de la mama y a nivel axilar, se objetivó que el 9,1% de las pacientes con RH + y HER-2 – obtuvieron pRC total y el 29,2% de las pacientes con RH + y HER-2 + también obtuvieron pRC total con una significación estadística $p < 0,01$, sin embargo, se observó que las pacientes HER-2 positivo y triple negativo presentaban una mayor probabilidad de presentar pRC total que las pacientes con RH positivos (327).

Como se ha expuesto anteriormente, existen pocos estudios que analicen factores predictivos de manera conjunta para la evaluación de pRC tumoral y axilar en pacientes luminal B (HER-2 +/-).

En el análisis bivariante no se encontró una relación entre la pRC de mama y pRC axilar y el estado premenopáusico, sin embargo, si se observó asociación con la pRC total, mostrándose una asociación positiva entre no tener la menopausia y la obtención de pRC total ($p < 0,047$), este hallazgo se encuentra en relación con la edad de la paciente al diagnóstico, ya que, si se ha observado que pacientes más jóvenes premenopáusicas tienen una mayor pRC.

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante no sólo reduce y proporciona una pRC a nivel de mama sino también puede hacerlo a nivel axilar e incluso obtener una pRC total, por lo que la determinación y estudio de la enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante y la identificación de factores predictivos previos a este, podría mejorar el pronóstico de estas pacientes.

6.4 EVALUAR EL VALOR PREDICTIVO DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA DE LAS DIFERENTES RATIOS E ÍNDICES ENTRE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS, MONOCITOS Y PLAQUETAS.

Se evaluó el valor predictivo de diferentes biomarcadores inflamatorios para valorar su asociación con la pRC tumoral, ganglionar y total. De los índices evaluados no se objetivó asociación con el SIRI preneoadyuvancia ni postneoadyuvancia en ninguno de los grupos estudiados. Se analizó el SII previa al tratamiento neoadyuvante y tras el mismo, y se estableció como punto de corte según la literatura 600,56(328). Se observó que las pacientes que presentaban un SII elevado obtenían una mayor pRC tumoral tanto a nivel pretratamiento como postratamiento. Al evaluar el SII previo a la TSP en ambos subgrupos, esta asociación se mantuvo en las pacientes que sobreexpresan HER-2. Cuando se evaluó la variable SII y la pRC ganglionar no se objetivó asociación. Finalmente, se analizó la pRC total observándose una relación significativa entre la SII preneoadyuvancia y la pRC total, manteniéndose esa asociación en el subgrupo HER-2 +. Respecto el estudio realizado con PIV, no se objetivó asociación con la pRC tumoral, sin embargo, sí que se observó una relación significativa entre PIV preneoadyuvancia y pRC total en las pacientes con sobreexpresión de HER-2.

En las últimas décadas, se ha indagado cada vez más en la importancia del papel que juega la inflamación y el componente celular en el desarrollo de las neoplasias, así como del entorno peritumoral conocido como microambiente tumoral que en su gran mayoría se compone de células inmunitarias. El recuento de índices inflamatorios nivel de sangre periférica (valorado en un hemograma de rutina) puede evidenciar indirectamente el estado inflamatorio del microambiente tumoral. Varias investigaciones han objetivado que proporciones combinadas de células sanguíneas como pueden ser el índice de inflamación sistémica inmunitaria, el valor de inflamación paninmunitaria y el índice de respuesta inflamatoria sistémica son factores predictivos y pronósticos en muchas neoplasias malignas(329,330).

Las células inmunoinflamatorias también se encuentran implicadas en la tumoregénesis, progresión del cáncer de mama y su evaluación puede ayudar en la evaluación de la respuesta de diferentes tratamientos. Un SII elevado y/o PIV elevado muestran un estado inflamatorio

crónico y sistémico lo que probablemente se asocia un microambiente tumoral proinflamatorio, lo que podría repercutir en la respuesta a los tratamientos administrados, obteniendo menores tasas de pRC(331). Sin embargo, este valor pronóstico y predictivo de los índices inflamatorios en el cáncer de mama sigue siendo controvertido.

Varios estudios retrospectivos han observado en pacientes con cáncer de mama luminal B (incluyendo en la muestra analizada otros subtipos moleculares) que la presencia de un SII y/o PIV bajo presentaban una mayor pRC tumoral tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Además, las pacientes que presentaban estos valores elevados asociaron una peor supervivencia global y una peor supervivencia libre de enfermedad, sobre todo en aquellas pacientes con tumores luminal B, triple negativo y HER-2 positivo. En los diferentes estudios los puntos de corte tanto de PIV como de SII son variables, pero casi todos presentan unos puntos de corte en torno a 300 y 600 respectivamente(331–336).

Los datos que revelan este estudio en este contexto difieren completamente con lo hallado en la literatura, aunque ninguna de las investigaciones consultadas se trataba de estudios realizados solamente en pacientes con subtipo molecular luminal B (HER-2 +/-) sino que incluían los diferentes subtipos moleculares sin diferenciar entre ellos.

En la literatura se recoge las ratios de neutrófilo- linfocitos y ratios plaquetas-linfocitos que presentan una sensibilidad elevada para la predicción de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante(337). Sin embargo, escasos estudios han analizado la relación entre los diferentes índices inflamatorios periféricos y la pRC en relación con los diferentes subtipos moleculares, debido a que probablemente puedan desarrollar papeles diferentes en la inmunidad tumoral(338).

El cáncer de mama con RH positivos incluyendo los dos subtipos más frecuentes, como son los tumores luminales A y B, se identifican sobre todo por la vinculación a la vía del RE y aunque su pronóstico en un principio se puede creer que es indolente, puede llegar a ser muy heterogéneo. Los tumores luminal B se conocen por presentar una mayor agresividad a nivel de su pronóstico, muy parecida a los subgrupos HER-2 y TN, sin embargo, los tumores luminal A suelen tener un comportamiento más indolente. Se han observado diferentes grados de agresividad tumoral según la relación presente entre las vías de RH y el microambiente tumoral, relacionados con mayor proliferación, migración, resistencia apoptosis e hipoxia(339).

Además, se ha objetivado que proporciones de inmunocitos son marcador pronóstico de supervivencia libre de enfermedad en tumores luminal B y HER-2 positivo(340). Sin embargo, otro estudio demostró que las proporciones celulares podían predecir la supervivencia libre de enfermedad sólo en pacientes que habían recibido tratamiento con trastuzumab en tumores que sobreexpresaban HER-2(337). Lo que podría justificar los hallazgos obtenidos en este estudio, debido a que, se observó la asociación entre SII y PIV antes del tratamiento neoadyuvante y la pRC en el subgrupo de pacientes con HER-2 +.

Estos hallazgos nos explicarían muy probablemente que los tumores luminal B presentan un comportamiento tumoral diferente en comparación con el resto de subtipos moleculares sobre todo en función de la sobreexpresión de HER-2 y de los tratamientos anti-HER-2, presentando un microambiente tumoral más complejo con alteraciones a nivel inmunocelular periféricas que promueven una peor respuesta a los tratamientos.

Por consiguiente, este estudio resalta la importancia de entender las diferencias a nivel sistémico del microambiente tumoral en los diferentes subtipos moleculares y sobre todo a nivel de tumores luminal B, lo que podría llevar a la validación de los diferentes índices de inflamación sistémica como marcadores pronósticos y predictivos.

6.5 ELABORAR UN MODELO PREDICTIVO, CON DICHAS VARIABLES, DIRIGIDO A PREDECIR LA pRC EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL B SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

Uno de los objetivos secundarios de este estudio se dedicó a la elaboración de un modelo predictivo a través del desarrollo de un nomograma para seleccionar a las pacientes con cáncer de mama luminal B (HER-2 +/-) que han recibido tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía y que han obtenido pRC tumoral y/o total. Para ello se ha llevado a cabo el desarrollo y la validación interna de un modelo matemático para la predicción de pRC previo al tratamiento neoadyuvante y quirúrgico, mediante la incorporación de variables clínico-patológicas.

Metodológicamente, en los diferentes modelos de nomograma propuestos (pRC tumoral/total), se incluyeron las variables clínico-patológicas que se relacionaron de manera independiente con la pRC tumoral/total en el análisis multivariable.

Se desarrolló un primer modelo predictivo para pRC tumoral (modelo 3) con las variables previas al tratamiento neoadyuvante con significación estadística: la HTA ($p < 0,024$), el BIRADs ($p < 0,017$), el RP ($p < 0,017$), el HER-2 ($p < 0,0001$), RE 30% ($p < 0,013$), SII previo a la neoadyuvancia ($p < 0,002$), incluyéndose dichas variables en el modelo. Posteriormente, se lleva a cabo un nuevo modelo

de predictivo para pRC total (modelo 5), teniendo en cuenta en este caso también variables previas al tratamiento neoadyuvante, obteniendo significación para HTA ($p < 0,028$), BIRADs ($p < 0,031$), RP ($p < 0,036$), RE 30 % ($p < 0,041$), HER-2 ($p < 0,000$), SII previo al tratamiento neoadyuvante ($p < 0,002$).

El AUC de la curva ROC en el modelo 3 (pRC tumoral) es de 0,821 con una $p < 0,0001$ y el del modelo 5 (pRC total) es de 0,821 con una $p < 0,0001$, con una validación de su capacidad predictiva adecuada. El modelo 3 clasifica de manera correcta al 81,5% de los casos, por lo que puede clasificar de manera adecuada un porcentaje de casos superior al 50%, por lo que presume de validez, al igual que ocurre con el modelo 5 que clasifica de manera adecuada al 81,9% de los casos.

En la literatura actual son escasos los estudios que se han realizado para el desarrollo de un nomograma de pRC tumoral/total tras terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama luminal B.

Si se extrapolan los datos obtenidos, estos son consistentes con hallazgos previos. En el nomograma realizado por Garufi et al.(260), los tumores con una alta expresión de RE se benefician menos de la quimioterapia, sin embargo, pacientes con RP negativos se correlacionan con una mayor pRC, sin embargo, este estudio incluía pacientes luminal tanto subtipo A y B, sin tener en cuenta la sobreexpresión de HER-2, que en varios estudios se ha demostrado que se trata de un predictor independiente de pRC(152). Al Safi et al.(274), refleja en el estudio retrospectivo realizado que ciertas variables previas a la TSP como el estadio clínico, RE, RP y el índice Ki67 son predictoras de pRC en el cáncer de mama luminal. Otros estudios confirman los resultados anteriormente expuestos en relación con el valor predictivo de los RH y Ki67 y la pRC (341,342). En otro nomograma realizado para predecir la tasa de pRC en pacientes con cáncer de mama tratadas con terapia neoadyuvante objetivaron también como variable predictora independiente la sobreexpresión de HER-2, aunque la muestra de pacientes a partir de la cual se elaboró incluía los diferentes subtipos moleculares(343).

Hasta el momento en las revisiones realizadas en la literatura, este estudio ha sido el primero en incorporar la presencia de la HTA, el SII previo a la TSP y la clasificación BIRADs previa al tratamiento neoadyuvante en un nomograma para predecir la pRC tumoral/total centrado en pacientes con cáncer de mama luminal B(343). Por lo tanto, el propósito fue establecer un nuevo nomograma aplicando no solo características patológicas sino también clínicas, de imagen y analíticas previas a la TSP, proporcionando una evaluación más precisa de estas pacientes.

Sin embargo, los modelos predictivos desarrollados en este estudio presentan algunas limitaciones. Los modelos predictivos se centraron en la respuesta completa tumoral y total, debido a la menor muestra analizada a nivel de respuesta ganglionar axilar.

Ambos modelos de nomograma creados se basan en una investigación retrospectiva que incluye pacientes de una única institución, por lo que ambos modelos necesitan una validación externa por otros centros para confirmar la precisión diagnóstica. Además, sería adecuado continuar con una investigación prospectiva con una muestra más numerosa para realizar una mayor validación.

Aunque, la gran mayoría de las pacientes recibieron un tratamiento neoadyuvante estándar el 6,6% de las mismas estaban incluidas en EC, por lo tanto, podría repercutir en la aplicabilidad y representatividad del nomograma, a pesar de que el régimen de tratamiento no se incluyó como variable independiente en ninguno de los nomogramas.

Pese a estas limitaciones, ambos modelos desarrollados presentaron una adecuada predicción al realizar la validación interna, mediante la técnica de simulación Bootstrap que consiste en proporcionar observaciones a partir de la distribución de la muestra original de pacientes; una de las ventajas de realizar la validación interna mediante el método Bootstrap, es el uso de todos los datos disponibles, lo que proporciona ecuaciones de regresión más consistentes. Además, las curvas de calibración mostraron que las tasas de pRC predichas por el nomograma eran consistentes con la probabilidad de pRC observada.

En este escenario, este estudio en el conocimiento de los autores, es el primero en desarrollar un nomograma predictivo incluyendo variables predictivas independientes previas al tratamiento neoadyuvante clínicas, analíticas, de imagen y patológicas para predecir pRC tumoral/total en pacientes con cáncer de mama luminal B (HER-2+/-), suponiendo todo un desafío en la actualidad, ya que permite identificar y desarrollar marcadores predictivos que puedan valorar la eficacia del tratamiento neoadyuvante previamente a la realización del mismo y así poder identificar a las pacientes que pueden beneficiarse de este y de posteriores tratamientos (como el tipo de cirugía).

7.-CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1.- En pacientes con cáncer de mama luminal B (HER-2 +/-) sometidas a quimioterapia neoadyuvante la respuesta patológica completa tumoral se relaciona con la edad, HTA, IMC, BIRADs, tamaño tumoral previo al tratamiento sistémico, grado de diferenciación tumoral, expresión de receptores estrogénicos y progesterona, HER-2, índice mitótico, respuesta radiológica tras la terapia sistémica, tamaño de la metástasis ganglionar y extensión extracapsular.

2.- En el caso de la respuesta completa patológica ganglionar, no se encontró ninguna asociación significativa con las variables analizadas.

3.- La respuesta patológica total, tanto del tumor como de los ganglios axilares, se asocia con la HTA, IMC, menopausia, BIRADs, tamaño previo a la terapia sistémica, grado de diferenciación tumoral, expresión de receptores estrogénicos y progesterona, HER-2, índice mitótico y respuesta radiológica tras el tratamiento neoadyuvante.

4.- Respecto a la relación de la respuesta completa patológica tumoral con las diferentes ratios e índices inmunitario-inflamatorios, se encontró una asociación significativa entre el índice inmuno-inflamatorio sistémico, tanto previo al tratamiento neoadyuvante como tras el mismo. Asimismo, existe una asociación entre el índice inflamatorio sistémico y el valor inflamatorio panimmune previo al tratamiento neoadyuvante con la respuesta patológica completa total (tumoral y axilar).

5.- Todo lo anterior permitió la elaboración de un modelo predictivo, tanto para la respuesta patológica completa tumoral como para la respuesta patológica total tras la quimioterapia neoadyuvante en los carcinomas infiltrantes luminales B, que se basa en variables clínicas (HTA), de imagen (BIRADs), patológicas (RP, RE, HER-2) y analíticas (índice inmuno-inflamatorio sistémico preneoadyuvancia). Este modelo presenta una potencia discriminatoria suficiente y muestra una adecuada validación interna.

8.-BIBLIOGRAFÍA.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Zhao J, Xu L, Sun J, Song M, Wang L, Yuan S, et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *BMJ Oncol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Nov 4];2(1):e000049. Available from: <https://bmjoncology.bmj.com/content/2/1/e000049>
2. Wild CP, Weiderpass E SB. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon; 2020.
3. Internacional Agency for Research on Cancer. *Cancer Today and Cancer Tomorrow* [Internet]. Global Cancer Observatory. 2024 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Nov 4];72(1):7–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35020204/>
5. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* [Internet]. 2010 Aug 14 [cited 2023 Nov 4];341(7768):335. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20702548/>
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I S, RL, Torre LA JA. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
7. Pollan M, Michelena MJ, Ardanaz E et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Onco* [Internet]. 2010;21(3):97–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20427367/>
8. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: Trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* [Internet]. 2011 Aug 6 [cited 2023 Nov 4];343(7818). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798968/>
9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†.

- Ann Oncol [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Nov 4];30(8):1194–220. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419312876/fulltext>
10. Registry ECI. E S P A Ñ A Perfiles nacionales de cáncer 2023 European Cancer Inequalities Registry [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.oecd.org/termsand->
 11. Red Española de Registros de Cáncer. Home | Redecan: Estimaciones de la incidencia del cáncer en España [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://redecn.org/es>
 12. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 4]. Available from: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
 13. Oncosur G. Cáncer de MAMA [Internet]. 1st ed. Aran, editor. Madrid: Aran; 2020 [cited 2023 Nov 4]. 1–126 p. Available from: <http://www.grupoaran.com>
 14. Jiang S, Bennett DL, Rosner BA, Colditz GA. Longitudinal Analysis of Change in Mammographic Density in Each Breast and Its Association With Breast Cancer Risk. JAMA Oncol [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2023 Nov 4];9(6):808–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37103922/>
 15. Key T. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: A collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Nov 12];14(10):1009–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890780/>
 16. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. Cancers 2021, Vol 13, Page 4287 [Internet]. 2021 Aug 25 [cited 2023 Nov 12];13(17):4287. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/17/4287/htm>
 17. Giordano SH. Breast Cancer in Men. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jun 14 [cited 2023 Nov 12];378(24):2311–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1707939>
 18. Beadle BM, Woodward WA B. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. Semin Radiat Oncol [Internet]. 2011;21(8):26–34. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134651/>
19. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers* 2015, Vol 7, Pages 908-929 [Internet]. 2015 May 22 [cited 2023 Nov 12];7(2):908–29. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/7/2/815/htm>
 20. Hausauer AK, Keegan THM, Chang ET, Clarke CA. Recent breast cancer trends among Asian/Pacific Islander, Hispanic, and African-American women in the US: Changes by tumor subtype. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2007 Dec 27 [cited 2023 Nov 30];9(6). Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr1839#citeas>
 21. Conroy SM, Maskarinec G, Wilkens LR, White KK, Henderson BE, Kolonel LN. Obesity and breast cancer survival in ethnically diverse postmenopausal women: The Multiethnic Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Nov 30];129(2):565–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499688/>
 22. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 Mar 16 [cited 2023 Nov 30];97(6):439–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15770008/>
 23. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Nov 30];13(17). Available from: </pmc/articles/PMC8428369/>
 24. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J cancer* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Nov 30];132(11):2619–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23090881/>
 25. Pedersen DC, Jensen BW, Tjønneland A, Andersen ZJ, Mellemkjaer L, Bjerregaard LG, et al. Birthweight, childhood body size, and timing of puberty and risks of breast cancer by menopausal status and tumor receptor subtypes. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Nov 30];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369105/>

26. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2000 Nov 15 [cited 2023 Nov 30];152(10):950–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11092437/>
27. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* [Internet]. 2006 Jul 12 [cited 2023 Nov 30];296(2):193–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16835425/>
28. Abenhaim HA, Azoulay L, Holcroft CA, Bure LA, Assayag J, Benjamin A. Incidence, risk factors, and obstetrical outcomes of women with breast cancer in pregnancy. *Breast J* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Nov 30];18(6):564–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127117/>
29. Diaz Bessone MI, Gattas MJ, Laporte T, Tanaka M, Simian M. The Tumor Microenvironment as a Regulator of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2023 Nov 30];10:547. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31440208>
30. Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, Abenhaim HA. Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care provider. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 30];33(4):330–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21501537/>
31. Han SN, Van Calsteren K, Heyns L, Mhallem Gziri M, Amant F. Breast cancer during pregnancy: A literature review. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Nov 30];62(6):585–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251272/>
32. Stordal B. Breastfeeding reduces the risk of breast cancer: A call for action in high-income countries with low rates of breastfeeding. *Cancer Med* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jan 1];12(4):4616–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.5288>
33. Santiago Sanabria L, Martínez Villafaña E, Garza Arrieta J, Islas López M, Ruiz Carranza CA, Sanabria Villegas L del C, et al. Incidencia de cáncer de mama a 5 años en mujeres con lesiones premalignas. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 30];91(8):549–61. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412023000800549&lng=es&nrm=iso&tlng=es

34. Fernández T Á, Reigosa Y A. Riesgo de cáncer de mama en mujeres con patología mamaria benigna. *Comunidad y Salud* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 30];13(1):78–86. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932015000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
35. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Dec 30];149(3):569–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-014-3254-6>
36. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using Clinical Factors and Mammographic Breast Density to Estimate Breast Cancer Risk: Development and Validation of a New Predictive Model. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Mar 3 [cited 2023 Dec 30];148(5):337. Available from: </pmc/articles/PMC2674327/>
37. Kim EY, Chang Y, Ahn J, Yun JS, Park YL, Park CH, et al. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Dec 30];126(21):4687–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.33138>
38. Jiang S, Bennett DL, Rosner BA, Colditz GA. Longitudinal Analysis of Change in Mammographic Density in Each Breast and Its Association With Breast Cancer Risk. *JAMA Oncol* [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2023 Dec 30];9(6):808. Available from: </pmc/articles/PMC10141289/>
39. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O’Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS MD. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012;156(9):635–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547473/>
40. Hurson AN, Pal Choudhury P, Gao C, Hüsing A, Eriksson M, Shi M, et al. Prospective evaluation of a breast-cancer risk model integrating classical risk factors and polygenic risk in 15 cohorts from six countries. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 30];50(6):1897. Available from: </pmc/articles/PMC8743128/>
41. Wan A, Zhang G, Ma D, Zhang Y, Qi X. An overview of the research progress of BRCA gene mutations in breast cancer. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Dec 30];1878(4):188907. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37172654/>
42. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2016;27(5):103–10. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31645-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31645-X/fulltext)
 43. Kechagioglou P., Papi RM, Provatopoulou X., Kalogera E., Papadimitriou E., Grigoropoulos P., Nonni A., Zografos G., Kyriakidis DA GA. PTEN supresor de tumores en el cáncer de mama: heterocigosidad, mutaciones y expresión de proteínas. *Anticáncer Res* [Internet]. 2014;34:1387–400. Available from: <https://ar.iijournals.org/content/34/3/1387.short>
 44. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends in cancer* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Dec 30];6(2):98. Available from: </pmc/articles/PMC7931175/>
 45. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2024 Jan 1];182(11):917. Available from: </pmc/articles/PMC4836396/>
 46. White AJ, DeRoo LA, Weinberg CR, Sandler DP. Lifetime alcohol intake, binge drinking behaviors, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jan 1];186(5):541–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5860148/>
 47. Kim HJ, Jung S, Eliassen AH, Chen WY, Willett WC, Cho E. Alcohol consumption and breast cancer risk in younger women according to family history of breast cancer and folate intake. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jan 1];186(5):524–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5860629/>
 48. Niehoff NM, White AJ, Sandler DP. Physical activity and breast cancer: Focusing on high-risk subgroups and putting recommendations in context. *Cancer Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 1];80(1):23–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456185/>
 49. Kehm RD, Genkinger JM, MacInnis RJ, John EM, Phillips KA, Dite GS, et al. Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High

- Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk. *Cancer Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 1];80(1):116–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578201/>
50. García-Chico C, López-Ortiz S, Peñín-Grandes S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Emanuele E, et al. Physical Exercise and the Hallmarks of Breast Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Jan 3 [cited 2024 Jan 1];15(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36612320>
51. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Esllick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Jan 1];18(4):e601–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223719/>
52. Cohen SY, Stoll CR, Anandarajah A, Doering M, Colditz GA. Modifiable risk factors in women at high risk of breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 1];25(1):1–20. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-023-01636-1>
53. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case–control study and meta-analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 5];20(3):e1004188. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004188>
54. Chlebowski RT, Aragaki AK. The Women’s Health Initiative randomized trials of menopausal hormone therapy and breast cancer: findings in context. *Menopause* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jan 5];30(4):454–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36727752/>
55. Zhao Z, Cai W, Xing J, Zhao C. Lower vitamin D levels and VDR variants are risk factors for breast cancer: an updated meta-analysis. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 1];42(1):17–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15257770.2022.2107217>
56. Isaksen IM, Dankel SN. Ultra-processed food consumption and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2023 Jun 1;42(6):919–28.
57. Shin S, Fu J, Shin WK, Huang D, Min S, Kang D. Association of food groups and dietary

- pattern with breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 5];42(3):282–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36731160/>
58. Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, Horwitch CA, Wilt TJ. Screening for breast cancer in average-risk women: A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 17];170(8):547–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959525/>
 59. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Feb 17];64:85–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636342/>
 60. Mann RM, Hooley R, Barr RG, Moy L. Novel Approaches to Screening for Breast Cancer. *Radiology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Feb 17];297(2):266–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897163/>
 61. Ayala De La Peña F, Silvia ·, Novoa A, Joaquín ·, Gregori G, Lucía ·, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2023 259 [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2024 Jan 7];25(9):2647–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03215-4>
 62. Pesapane F, De Marco P, Rapino A, Lombardo E, Nicosia L, Tantrige P, et al. How Radiomics Can Improve Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *J Clin Med* 2023, Vol 12, Page 1372 [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2024 Jan 7];12(4):1372. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/4/1372/htm>
 63. Glechner A, Wagner G, Mitus JW, Teufer B, Klerings I, Böck N, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 Mar 31 [cited 2024 Jan 7];2023(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009632.pub3/full>
 64. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS™ classification in mammography. *Eur J Radiol* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2024 Jan 7];61(2):192–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17164080/>
 65. Kerlikowske K, Zhu W, Su Y-R, Sprague BL, Stout NK, Onega T, et al. Supplemental magnetic resonance imaging plus mammography compared with magnetic resonance

- imaging or mammography by extent of breast density. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2023 Oct 27 [cited 2024 Jan 7]; Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djad201>
66. Bhushan A, Gonsalves A, Menon JU. Current State of Breast Cancer Diagnosis, Treatment, and Theranostics. *Pharm* 2021, Vol 13, Page 723 [Internet]. 2021 May 14 [cited 2024 Jan 7];13(5):723. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/5/723/htm>
 67. Chen R, Qi Y, Huang Y, Liu W, Yang R, Zhao X, et al. Diagnostic value of core needle biopsy for determining HER2 status in breast cancer, especially in the HER2-low population. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jan 7];197(1):189–200. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-022-06781-3>
 68. Rashmi Kumar N, Schonfeld R, Gradishar WJ, Lurie RH, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Breast Cancer. 2024 [cited 2024 Jan 28]; Available from: <https://www.nccn>.
 69. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. Part XI Breast. In: Springer, editor. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition* [Internet]. 8th ed. Chicago: 2018; 2018. p. 1–50. Available from: <http://www.breastsurgeonsweb.com/wp-content/uploads/downloads/2020/10/AJCC-Breast-Cancer-Staging-System.pdf>
 70. Sabadell, MD; Izquierdo M; Prtas, M; Modolell A. Factores Pronósticos y Predictivos en Cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. [Internet]. Fundación. Madrid: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2017. 1–2012 p. Available from: <https://sespm.es/wp-content/uploads/2023/03/MONOGRAFIA-SESPM-2017-Ebook.pdf>
 71. John Wiley & Sons Ltd. The WHO Classification of Tumours Editorial Board . Breast Tumours. [Internet]. Fifth ed. Lyon; 2019. 181–185 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056259/>
 72. Rakha E, Toss M, Quinn C. Specific cell differentiation in breast cancer: a basis for histological classification. *J Clin Pathol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Feb 1];75(2):76–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321225/>
 73. Henry NL, Cannon-Albright LA. Breast cancer histologic subtypes show excess familial clustering. *Cancer* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2024 Feb 1];125(18):3131–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32198>
 74. Zhao H. The prognosis of invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma and mixed ductal

- and lobular carcinoma according to molecular subtypes of the breast. *Breast Cancer* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Feb 3];28(1):187–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812198/>
75. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Feb 3];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413533/>
76. Mouabbi JA, Hassan A, Lim B, Hortobagyi GN, Tripathy D, Layman RM. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Feb 3];193(2):253–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35347549/>
77. Batra H, Mouabbi JA, Ding Q, Sahin AA, Raso MG. Lobular Carcinoma of the Breast: A Comprehensive Review with Translational Insights. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Feb 3];15(22):5491. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/22/5491/htm>
78. Wen C, Xu W, Qin G, Zeng H, He Z, Wang S, et al. Pure and Mixed Tubular Carcinoma of the Breast: Mammographic Features, Clinicopathological Characteristics and Prognostic Analysis. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 3];20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34918991/>
79. Poirier É, Desbiens C PB al. Characteristics and long-term survival of patients diagnosed with pure tubular carcinoma of the breast. *J Surg Oncol* [Internet]. 2018;117(6):1137–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205352/>
80. Lyndin M, Hyriavenko N, Sikora V, Lyndina Y, Soroka Y, Romaniuk A. Invasive Breast Carcinoma of No Special Type with Medullary Pattern: Morphological and Immunohistochemical Features. *Turk Patoloji Derg* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 3];38(3):205–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34636027/>
81. Lee M, Jara-Lazaro AR, Cheok PY, Thike AA. Medullary breast carcinoma: a pathogenic review and immunohistochemical study using tissue microarray. *Singapore Med J* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Feb 3];63(7):394–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33866710/>
82. Liu J, Zheng X, Han Z, Lin S, Han H, Xu C. Clinical characteristics and overall survival

- prognostic nomogram for invasive cribriform carcinoma of breast: a SEER population-based analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Feb 3];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33593316/>
83. Demir S, Sezgin G, Sari AA, Kucukzeybek BB, Yigit S, Etit D, et al. Clinicopathological analysis of invasive cribriform carcinoma of the breast, with review of the literature. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Feb 3];54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325338/>
84. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Feb 3];49:87–92. Available from: <http://www.thebreastonline.com/article/S0960977619305946/fulltext>
85. Rakha E, Toss M, Quinn C. Specific cell differentiation in breast cancer: a basis for histological classification. *J Clin Pathol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Feb 3];75(2):76–84. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/75/2/76>
86. Rakha EA, Quinn CM, Foschini MP, Muñoz Martín M, Dabbs DJ, Lakhani S, et al. Metaplastic carcinomas of the breast without evidence of epithelial differentiation: a diagnostic approach for management. *Histopathology*. 2021 Apr 1;78(5):759–71.
87. Castellet C, Tresserra F, Pellisé-Tintoré M, Sánchez-Prieto M, Fábregas R, Baulies S, et al. Carcinoma micropapilar infiltrante de la mama. Pronóstico a largo plazo. *Rev Senol y Patol Mamar* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Feb 3];36(3):100475. Available from: https://www.researchgate.net/publication/368359292_Carcinoma_micropapilar_infiltrante_de_la_mama_Pronostico_a_largo_plazo
88. López García MÁ, Civantos Jubera G, Vieites Pérez-Quintela B. Tipos histológicos poco frecuentes de carcinoma infiltrante: carcinomas metaplásicos, carcinomas apocrinos y neoplasias neuroendocrinas de la mama. *Rev Senol y Patol Mamar* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Feb 3];35:S51–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131>
89. D’Arcy C, Quinn CM. Apocrine lesions of the breast: Invasive apocrine carcinoma, the molecular apocrine signature and utility of immunohistochemistry in the diagnosis of apocrine lesions of the breast. *J Clin Pathol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Feb 3];72(1):7–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425121/>

90. Sun X, Zuo K, Yao Q, Zhou S, Shui R, Xu X, et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features and comprehensive genomic profiling of 18 pure triple-negative apocrine carcinomas. *Mod Pathol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Feb 3];33(12):2473–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504034/>
91. Uccella S. The classification of neuroendocrine neoplasms of the breast and its clinical relevance. *Virchows Arch* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Feb 3];481(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698887/>
92. Trevisi E, La Salvia A, Daniele L, Brizzi MP, De Rosa G, Scagliotti G V., et al. Neuroendocrine breast carcinoma: a rare but challenging entity. *Med Oncol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Feb 3];37(8):70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712767/>
93. van Doonijeweert C, van Diest PJ, Ellis IO. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Arch* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Feb 3];480(1):33. Available from: </pmc/articles/PMC8983621/>
94. Møller H, Henson K, Lüchtenborg M, Broggio J, Charman J, Coupland VH, et al. Short-term breast cancer survival in relation to ethnicity, stage, grade and receptor status: national cohort study in England. *Br J Cancer* [Internet]. 2016 Nov 11 [cited 2024 Feb 3];115(11):1408. Available from: </pmc/articles/PMC5129821/>
95. van Doonijeweert C, Baas IO, Deckers IAG, Siesling S, van Diest PJ, van der Wall E. The increasing importance of histologic grading in tailoring adjuvant systemic therapy in 30,843 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Feb 3];187(2):577–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8189961/>
96. Kurozumi S, Seki N, Narusawa E, Honda C, Tokuda S, Nakazawa Y, et al. Identification of MicroRNAs Associated with Histological Grade in Early-Stage Invasive Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Dec 19 [cited 2024 Feb 4];25(1):35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38203206/>
97. Wang Y, Acs B, Robertson S, Liu B, Solorzano L, Wählby C, et al. Improved breast cancer histological grading using deep learning. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Feb 4];33(1):89–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756513/>
98. Ginter PS, Idress R, D'Alfonso TM, Fineberg S, Jaffer S, Sattar AK, et al. Histologic grading

- of breast carcinoma: a multi-institution study of interobserver variation using virtual microscopy. *Mod Pathol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Feb 3];34(4):701–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077923/>
99. Rakha EA, Tse GM, Quinn CM. An update on the pathological classification of breast cancer. *Histopathology* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Nov 4];82(1):5–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36482272/>
 100. Lee SJ, Go J, Ahn BS, Ahn JH, Kim JY, Park HS, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in breast cancer irrespective of axillary node metastasis and molecular subtypes. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 4];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38053656/>
 101. Wei C, Deng Y, Wei S, Huang Z, Xie Y, Xu J, et al. Lymphovascular invasion is a significant risk factor for non-sentinel nodal metastasis in breast cancer patients with sentinel lymph node (SLN)-positive breast cancer: a cross-sectional study. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 4];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38097994/>
 102. Zhou Y, Zhou J, Xiao J, Wang Y, Wang H, Shi H, et al. Prognostic Relevance of Estrogen Receptor Status in Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients Treated With Endocrine Therapy. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Apr 28 [cited 2024 Feb 4];12:866293. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35574364>
 103. Delvallée J, Etienne C, Arbion F, Vildé A, Body G, Ouldamer L. Negative estrogen receptors and positive progesterone receptors breast cancers. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Feb 4];50(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022450/>
 104. Gamrani S, Boukansa S, Benbrahim Z, Mellas N, Fdili Alaoui F, Melhouf MA, et al. The Prognosis and Predictive Value of Estrogen Negative/Progesterone Positive (ER-/PR+) Phenotype: Experience of 1159 Primary Breast Cancer from a Single Institute. *Breast J* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 4];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35711896/>
 105. Walter V, Fischer C, Deutsch TM, Ersing C, Nees J, Schütz F, et al. Estrogen, progesterone, and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Feb 4];183(1):137–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613540/>

106. Zhu YY, Si W, Ji TF, Guo XQ, Hu Y, Yang JL. The variation and clinical significance of hormone receptors and Her-2 status from primary to metastatic lesions in breast cancer patients. *Tumor Biol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Feb 4];37(6):7675–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687919/>
107. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019 Sep 23 [cited 2024 Feb 4];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547858/>
108. De Gregorio A, Friedl TWP, Hering E, Widschwendter P, De Gregorio N, Bekes I, et al. Ki67 as Proliferative Marker in Patients with Early Breast Cancer and Its Association with Clinicopathological Factors. *Oncology* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Feb 4];99(12):780–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535596/>
109. Xie Y, Deng Y, Wei S, Huang Z, Li L, Huang K, et al. Age has a U-shaped relationship with breast cancer outcomes in women: a cohort study. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 4];13:1265304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37860197>
110. Billena C, Wilgucki M, Flynn J, Modlin L, Tadros A, Razavi P, et al. 10-Year Breast Cancer Outcomes in Women ≤35 Years of Age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2021 Mar 15 [cited 2024 Feb 4];109(4):1007–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371964/>
111. Luo J, Diao B, Wang J, Yin K, Guo S, Hong C, et al. A deep-learning-based clinical risk stratification for overall survival in adolescent and young adult women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Feb 4];149(12):10423–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37277578/>
112. Kim G, Karadal-Ferreña B, Qin J, Sharma VP, Oktay IS, Lin Y, et al. Racial disparity in tumor microenvironment and distant recurrence in residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *npj Breast Cancer* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 4];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37311792/>
113. Chen JC, Stover DG, Ballinger TJ, Bazan JG, Schneider BP, Andersen BL, et al. Racial Disparities in Breast Cancer: from Detection to Treatment. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2023 Dec 15 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38100011>

114. Killelea BK, Yang VQ, Wang SY, Hayse B, Mougalian S, Horowitz NR, et al. Racial Differences in the Use and Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results From the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Dec 20 [cited 2024 Feb 4];33(36):4267–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598753/>
115. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Apr 4 [cited 2024 Feb 4];34(12):1315. Available from: </pmc/articles/PMC4872346/>
116. Bennett DL, Winter AM, Billadello L, Lowdermilk MC, Doherty CM, Kazmi S, et al. Breast cancer outcomes based on method of detection in community-based breast cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 4];203(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37878149/>
117. Chang RWJ, Jen GHH, Lin KC, Cheng TC, Chuang SY, Pan SL, et al. Evaluating the effectiveness of population-based breast cancer service screening: an analysis of parsimonious patient survival information with the time-varying Cox model. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Feb 4];51(6):1910–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35560162/>
118. Sala M, Domingo L, Louro J, Tora-Rocamora I, Bare M, Ferrer J, et al. Survival and disease-free survival by breast density and phenotype in interval breast cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Feb 4];27(8):908–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29853482/>
119. Alonso Bartolomé P, Merino Rasillo P, Sánchez Gómez S, Herrera Romero E, Ortega García E, Sánchez Movellán M, et al. Carcinoma de intervalo en un programa de cribado de cáncer de mama (2007-2018). Características y pronóstico. *Radiología* [Internet]. 2023 May 20 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-avance-resumen-carcinoma-intervalo-un-programa-cribado-S0033833823000693>
120. Min SK, Lee SK, Woo J, Jung SM, Ryu JM, Yu J, et al. Relation Between Tumor Size and Lymph Node Metastasis According to Subtypes of Breast Cancer. *J Breast Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 4];24(1):75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634622/>

121. Li H, Tang L, Chen Y, Mao L, Xie H, Wang S, et al. Development and validation of a nomogram for prediction of lymph node metastasis in early-stage breast cancer. *Gland Surg* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 4];10(3):901–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842235/>
122. Luo M, Lin X, Hao D, Shen KW, Wu W, Wang L, et al. Incidence and risk factors of lymph node metastasis in breast cancer patients without preoperative chemoradiotherapy and neoadjuvant therapy: analysis of SEER data. *Gland Surg* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 4];12(11):1508–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38107495/>
123. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Feb 4];19(1):40–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233559/>
124. Roy M, Fowler AM, Ulaner GA, Mahajan A. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Feb 4];18(4):441–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37268505/>
125. Kaur RP, Vasudeva K, Kumar R, Munshi A. Role of p53 Gene in Breast Cancer: Focus on Mutation Spectrum and Therapeutic Strategies. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2018 Sep 26 [cited 2024 Feb 4];24(30):3566–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255744/>
126. Zhao H, Wang L, Fang C, Li C, Zhang L. Factors influencing the diagnostic and prognostic values of circulating tumor cells in breast cancer: a meta-analysis of 8,935 patients. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 4];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38090481/>
127. Trapp E, Janni W, Schindlbeck C, Jückstock J, Andergassen U, De Gregorio A, et al. Presence of Circulating Tumor Cells in High-Risk Early Breast Cancer During Follow-Up and Prognosis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Feb 4];111(4):380–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312434/>
128. Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell* [Internet]. 2023 Apr 13 [cited 2024 Feb 25];186(8):1708–28. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867423000995/fulltext>

129. Omair A, Alkushi A, Alamri G et al. Assessing the Correlation of Rate of Pathological Complete Response and Outcome in Post Neoadjuvant Chemotherapy Setting and Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Cureus* [Internet]. 2023;15(4):e37449. Available from: https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/104176/20230511-7344-cbdf6.pdf
130. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Resh CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17 [cited 2024 Feb 25];406(6797):747–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/>
131. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2024 Feb 24];24(9):2206. Available from: </pmc/articles/PMC3755334/>
132. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* [Internet]. 2007 May 10 [cited 2024 Feb 25];8(5):R76. Available from: </pmc/articles/PMC1929138/>
133. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2024 Feb 24];22(8):1736. Available from: </pmc/articles/PMC3144634/>
134. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014 Jun 20 [cited 2024 Feb 24];16(3):R65. Available from: </pmc/articles/PMC4095689/>
135. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Editor's choice: Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Feb 24];26(8):1533. Available from: </pmc/articles/PMC4511219/>
136. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and

- escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Feb 24];28(8):1700. Available from: [/pmc/articles/PMC6246241/](#)
137. Lundgren C, Bendahl PO, Borg Å, Ehinger A, Hegardt C, Larsson C, et al. Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Feb 24];178(2):459. Available from: [/pmc/articles/PMC6797629/](#)
138. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 25];14(2):103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798382/>
139. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Feb 24];16(2):135. Available from: [/pmc/articles/PMC8089428/](#)
140. Ovcaricek T, Takac I, Matos E. Multigene Expression Signatures in Early Hormone Receptor Positive HER 2 Negative Breast Cancer. *Radiol Oncol* [Internet]. 2019 Sep 24 [cited 2024 Feb 25];53(3):285. Available from: [/pmc/articles/PMC6765159/](#)
141. Bou Zerdan M, Ibrahim M, Nakib C El, Hajjar R, Assi HI. Genomic Assays in Node Positive Breast Cancer Patients: A Review. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Feb 16 [cited 2024 Feb 25];10. Available from: [/pmc/articles/PMC7921691/](#)
142. Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cir Andal* [Internet]. 2021;32(2):155–9. Available from: <https://www.asacirujanos.com/revista/2021/32/2/09>
143. Gomes Do Nascimento R, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 28];30:20200024. Available from: https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2020/09/MAS_2020024_AOP.pdf

144. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M ZN, Al E. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes. . *World J Surg Oncol* [Internet]. 2018;16(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29291744/>
145. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* [Internet]. 2018;5(2):77–106. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6147049/>
146. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 28];27(1):27–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31045583/>
147. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M H, N, Poortmans P et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019;5(1):1160–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
148. Zhang X. Molecular Classification of Breast Cancer: Relevance and Challenges. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jan 28];147(1):46–51. Available from: <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2022-0070-RA>
149. de Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, Santana DM, Saldanha EF, Guimarães PT, et al. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Mar 30];190(1):155–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-021-06365-7>
150. Shirman Y, Lubovsky S, Shai A. HER2-Low Breast Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *Breast Cancer (London)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 30];15:605. Available from: [/pmc/articles/PMC10439285/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35737367/)
151. Tarantino P, Jin Q, Tayob N, Jeselsohn RM, Schnitt SJ, Vincuilla J, et al. Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Mar 30];8(8):1177–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35737367/>
152. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Mar 30];72:123–35. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112814/>
153. Reinert T, Sartori GP, Souza AA, Pellegrini R, Rosa ML, Rossatto N, et al. Abstract PS4-22: Prevalence of HER2-low and HER2-zero subgroups and correlation with response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with HER2-negative breast cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2021 Feb 15 [cited 2024 Mar 30];81(4_Supplement):PS4-22. Available from: [/cancerres/article/81/4_Supplement/PS4-22/648803/Abstract-PS4-22-Prevalence-of-HER2-low-and-HER2](https://cancerres/article/81/4_Supplement/PS4-22/648803/Abstract-PS4-22-Prevalence-of-HER2-low-and-HER2)
 154. Carsten Denkert Prof, Fenja Seither MSc, Andreas Schneeweiss Prof TLM. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;12(8):1151–61. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S1470204521003016?scrollTo=%23hl0000988>
 155. Zhang H, Peng Y. Current Biological, Pathological and Clinical Landscape of HER2-Low Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Mar 30];15(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9817919/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41111111/)
 156. Leon-Ferre RA, Goetz MP. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer. *BMJ* [Internet]. 2023 May 30 [cited 2024 Jan 28];381. Available from: <https://www.bmj.com/content/381/bmj-2022-071674>
 157. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Feb 8];2(11):1477–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367583/>
 158. Krug D, Loibl S. Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Feb 6];19(3):e129. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508754/>
 159. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Feb 6];19(1):27–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29242041/>

160. Phadke S. Optimization of Neoadjuvant Therapy for Early-Stage Triple-Negative and HER2 + Breast Cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Feb 6];24(12):1779–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36181611/>
161. Woeste MR, Bhutiani N, Donaldson M, McMasters KM, Ajkay N. Evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes after breast conserving surgery. *J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Feb 6];123(2):439–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259649/>
162. Zeidman M, Alberty-Oller JJ, Ru M, Pisapati K V., Moshier E, Ahn S, et al. Use of neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Feb 8];184(1):203–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-020-05809-w>
163. Garcia K, Sandoya LA, Castro NL, Santacruz MP, Engracia R, Gamarra E. Supervivencia relacionada con la respuesta patológica, luego de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama. *J Heal med sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 8];189–94. Available from: <https://johamsc.com/wp-content/uploads/2021/09/NUM3.02JOHAMSC-GARCIA-189-194.pdf>
164. Kunnuru SKR, Thiyagarajan M, Martin Daniel J, Balaji Singh K. A Study on Clinical and Pathological Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma. *Breast Cancer (London)* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 8];12:259. Available from: </pmc/articles/PMC7686913/>
165. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 12 [cited 2023 Nov 5];384(9938):164–72. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673613624228/fulltext>
166. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Shelley Hwang E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Feb 8];39(13):1485–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507815/>
167. Tinterri C, Fernandes B, Zambelli A, Sagona A, Barbieri E, Di Maria Grimaldi S, et al. The Impact of Different Patterns of Residual Disease on Long-Term Oncological Outcomes in Breast Cancer Patients Treated with Neo-Adjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel)*

- [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 8];16(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38254865/>
168. Bernet L, Piñero A, Martínez M, Sicart SV, Algara M, Palomares E. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022). *Rev Senol y Patol Mamar - J Senol Breast Dis* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Feb 8];35(4):243–59. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-consenso-sociedad-espanola-senologia-patologia-S0214158222001232>
 169. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary nodal evaluation in breast cancer: State of the art. *Radiology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Feb 8];295(3):500–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315268/>
 170. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Feb 8];47(6):341–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131896/>
 171. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997 [cited 2024 Feb 10];15(7):2483–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9215816/>
 172. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. <https://doi.org/10.1200/JCO200312005> [Internet]. 2016 Sep 21 [cited 2024 Feb 10];21(22):4165–74. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.12.005>
 173. Boughey JC, McCall LM, Ballman K V., Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg* [Internet]. 2014 [cited

- 2024 Feb 10];260(4):608–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203877/>
174. Bellet Ezquerra M, Brunet Vidal J, Campos Alcazar G et al. ICO-ICSPaxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de mama [Internet]. Barcelona; 2022. Available from: <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxi-Mama-cast.pdf>
175. Alamoodi M. Factors Affecting Pathological Complete Response in Locally Advanced Breast Cancer Cases Receiving Neoadjuvant Therapy: A Comprehensive Literature Review. *Eur J breast Heal* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Feb 10];20(1):8–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38187111/>
176. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 Feb 4 [cited 2024 Feb 10];379(9814):432–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152853/>
177. Gray R, Bradley R, Braybrooke J et al. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: An EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 rand. *Cancer Res* [Internet]. 2017;78(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739743/>
178. Chen D, Wang Q, Dong M, Chen F, Huang A, Chen C, et al. Analysis of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a 20-year retrospective analysis of patients of a single institution. *BMC Cancer* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 10];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37845617/>
179. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Feb 10];37(25):2226–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082269/>
180. Luoh SW, Wagoner W, Wang X, Hu Z, Lai X, Chin K, et al. GRB7 dependent proliferation of basal-like, HER-2 positive human breast cancer cell lines is mediated in part by HER-1 signaling. *Mol Carcinog* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Feb 10];58(5):699. Available

from: /pmc/articles/PMC6561472/

181. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, Manikhas A, Bozhok A, Lluch A, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Feb 10];37(10):856–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21843921/>
182. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Feb 10];13(1):25–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153890/>
183. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Feb 10];17(6):791–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179402/>
184. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2024 Feb 10];24(9):2278–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704196/>
185. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Feb 10];29(3):646–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253081/>
186. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Feb 10];21(4):519–30. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171426/>
187. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Feb 10];19(12):1630–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413379/>
 188. Van Der Voort A, Van Ramshorst MS, Van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Feb 10];7(7):978–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34014249/>
 189. Nitz U, Gluz O, Graeser M, Christgen M, Kuemmel S, Grischke EM, et al. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG-ADAPT-HER2+/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Feb 10];23(5):625–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405088/>
 190. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Feb 10];19(1):115–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29175149/>
 191. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Feb 10];13(2):135–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257523/>
 192. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as

- neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Feb 10];14(13):1317–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239210/>
193. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 6 [cited 2024 Feb 10];365(14):1273–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991949/>
194. Wagner J, Rapsomaniki MA, Chevrier S, Anzeneder T, Langwieder C, Dykgers A, et al. A Single-Cell Atlas of the Tumor and Immune Ecosystem of Human Breast Cancer. *Cell* [Internet]. 2019 May 16 [cited 2024 Feb 17];177(5):1330-1345.e18. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867419302673/fulltext>
195. Hammerl D, Smid M, Timmermans AM, Sleijfer S, Martens JWM, Debets R. Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Feb 17];52:178–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104025/>
196. Eniu A, Salati E, Durigova A. Precision medicine in early breast cancer—beginning of a successful story? *ESMO Open* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Feb 17];8(1):100780. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9894910/>
197. Szekely B, Bossuyt V, Li X, Wali VB, Patwardhan GA, Frederick C, et al. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Feb 17];29(11):2232–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203045/>
198. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N, Bianchini G, Kitano S, Iwamoto T, et al. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes between primary and metastatic tumors in breast cancer patients. *Cancer Sci* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Feb 17];107(12):1730–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.13101>
199. Franco MA, Romano E, Piccart M. Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right? *Ann Oncol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Feb 16];32(3):323–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307202/>
200. Debieu V, De Caluwé A, Wang X, Piccart-Gebhart M, Tuohy VK, Romano E, et al. Immunotherapy in breast cancer: an overview of current strategies and perspectives. *NPJ*

- Breast Cancer [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 16];9(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9925769/](#)
201. Waks AG, Stover DG, Guerriero JL, Dillon D, Barry WT, Gjini E, et al. The immune microenvironment in hormone receptor-positive breast cancer before and after preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Feb 17];25(15):4644–55. Available from: [/clincancerres/article/25/15/4644/81441/The-Immune-Microenvironment-in-Hormone-Receptor](#)
202. Dieci MV, Guarneri V, Tosi A, Bisagni G, Musolino A, Spazzapan S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Immunotherapy in Luminal B-like Breast Cancer: Results of the Phase II GIADA Trial. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022 Jan 15 [cited 2024 Feb 17];28(2):308–17. Available from: [/clincancerres/article/28/2/308/675607/Neoadjuvant-Chemotherapy-and-Immunotherapy-in](#)
203. Cardoso F et al. KEYNOTE-756: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab vs placebo combined with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy for high-risk, early-stage estrogen receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative. *JCO* [Internet]. 2019;37(TPS601–TPS601). Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS601
204. F. Cardoso 1 , HL McArthur 2 , P. Schmid 3 , J. Cortés 4 , N. Harbeck 5 , ML Telli 6 , DW Cescon 7 , J. O’Shaughnessy 8 , P. Fasching 9 , Z. Shao 10 , D Loirat 11 , YH Park 12 , ME González Fernández 13 , Z. Liu 14 , H. Yasojima 15 , Y. Ding 16 , L. Jia 1 AB 17. Congreso ESMO 2023 | OncologíaPRO [Internet]. *Annals of Oncology*. 2023 [cited 2024 Aug 31]. p. S1254-S1335. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2023/keynote-756-phase-iii-study-of-neoadjuvant-pembrolizumab-pembro-or-placebo-pbo-chemotherapy-chemo-followed-by-adjuvant-pembro-or-pbo-en>
205. De Caluwé A, Buisseret L, Poortmans P, Van Gestel D, Salgado R, Sotiriou C, et al. Neo-CheckRay: radiation therapy and adenosine pathway blockade to increase benefit of immuno-chemotherapy in early stage luminal B breast cancer, a randomized phase II trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Feb 17];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362344/>
206. Gall VA, Philips A V., Qiao N, Clise-Dwyer K, Perakis AA, Zhang M, et al. Trastuzumab increases HER2 uptake and cross-presentation by dendritic cells. *Cancer Res* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Feb 17];77(19):5374–83. Available from:

- [/cancerres/article/77/19/5374/622792/Trastuzumab-Increases-HER2-Uptake-and-Cross](#)
207. Knutson KL, Clynes R, Shreeder B, Yeramian P, Kemp KP, Ballman K, et al. Improved survival of HER2+ breast cancer patients treated with trastuzumab and chemotherapy is associated with host antibody immunity against the HER2 intracellular domain. *Cancer Res* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Feb 17];76(13):3702–10. Available from: [/cancerres/article/76/13/3702/610066/Improved-Survival-of-HER2-Breast-Cancer-Patients](#)
 208. Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, Bachelot T, Hui R, Curigliano G, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b–2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Feb 17];20(3):371–82. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S147020451830812X/fulltext>
 209. Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, Saura C, De Laurentiis M, Kim S-B, et al. Overall survival (OS) in KATE2, a phase II study of programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor atezolizumab (atezo)+trastuzumab emtansine (T-DM1) vs placebo (pbo)+T-DM1 in previously treated HER2+ advanced breast cancer (BC). *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Feb 17];30:v104. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)58527-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)58527-1/fulltext)
 210. Huober J, Barrios CH, Niikura N, Jarzab M, Chang YC, Huggins-Puhalla SL, et al. Atezolizumab With Neoadjuvant Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Therapy and Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Primary Results of the Randomized Phase III IMpassion050 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Sep 9 [cited 2024 Feb 17];40(25):2946. Available from: [/pmc/articles/PMC9426828/](#)
 211. Liu Z, Ren C, Cai J, Yin B, Yuan J, Ding R, et al. A Novel Aging-Related Prognostic lncRNA Signature Correlated with Immune Cell Infiltration and Response to Immunotherapy in Breast Cancer. *Molecules* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Feb 17];28(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37110517/>
 212. Javid H, Attarian F, Saadatmand T, Rezagholinejad N, Mehri A, Amiri H, et al. The therapeutic potential of immunotherapy in the treatment of breast cancer: Rational strategies and recent progress. *J Cell Biochem* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Feb 17];124(4):477–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36966454/>

213. Reig B, Heacock L, Lewin A, Cho N, Moy L. Role of MRI to Assess Response to Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2020;52(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.27145>
214. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 17];263(3):663–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22623692/>
215. Goorts B, Dreuning KMA, Houwers JB, Kooreman LFS, Boerma EJG, Mann RM, et al. MRI-based response patterns during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological (complete) response in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2018 Apr 18 [cited 2024 Feb 17];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669584/>
216. Kim SY, Cho N, Shin SU, Lee HB, Han W, Park IA, et al. Contrast-enhanced MRI after neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: lesion-to-background parenchymal signal enhancement ratio for discriminating pathological complete response from minimal residual tumour. *Eur Radiol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Feb 17];28(7):2986–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380033/>
217. Villarreal JJ, Flores López A, Morán Martínez J, Arroyo SM, Betancourt Martínez ND. Criterios de Evaluación en Tumores Sólidos 1.1 (RECIST 1.1) en pacientes con Cáncer Primario y/o Metastásico o Enfermedad Metastásica Recurrente Response Evaluation criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) in patients with primary and/or Metastatic Cance. *Rev Sci*. 2018;16(1):8–12.
218. Yang Z guo, Ren L hao, Wang F, Wang P lin, Wang W yan, Lin S ye. Ki-67 Change in Anthracycline-containing Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer. *Curr Med Sci* [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 17]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38302780/>
219. Pala L, Sala I, Pagan E, De Pas T, Zattarin E, Catania C, et al. "Heterogeneity of treatment effect on patients' long-term outcome according to pathological response type in neoadjuvant RCTs for breast cancer.". *The Breast* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Feb 11];73:103672. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38244459/>
220. Pala L, Sala I, Pagan E, De Pas T, Zattarin E, Catania C, et al. "Heterogeneity of treatment

- effect on patients' long-term outcome according to pathological response type in neoadjuvant RCTs for breast cancer.". *Breast Off J Eur Soc Mastology* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Mar 3];73:103672. Available from: [/pmc/articles/PMC10831306/](#)
221. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetti E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: When, why and what? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Apr 1;160:103280.
 222. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2024 Mar 3];26(12):2838–48. Available from: [/clincancerres/article/26/12/2838/82378/Pathologic-Complete-Response-after-Neoadjuvant](#)
 223. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 May 20 [cited 2024 Mar 3];30(15):1796–804. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.8595>
 224. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 3];268(4):591. Available from: [/pmc/articles/PMC6496955/](#)
 225. Octavio Burgués, Liria Terrádez, Elvira Buch, M^a. Teresa Martínez JMCBB. Neoadjuvant treatment in breast cancer. Role of the pathologist. *Rev Senol y Patol Mamar* [Internet]. 2022;35:S87–100. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0214158222000743?scrollTo=%23hl0000309#refInSitu0140>
 226. Wong SM, Almana N, Choi J, Hu J, Gagnon H, Natsuhara K, et al. Prognostic Significance of Residual Axillary Nodal Micrometastases and Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Feb 11];26(11):3502–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-07517-2>
 227. Giuseppe Viale. Characterization and clinical impact of residual disease after neoadjuvant

- chemotherapy. *Breast, The* [Internet]. 2013;22:88–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074800/>
228. Xiang H, Xin L, Ye J, Xu L, Zhang H, Zhang S, et al. A multicenter study on efficacy of dual-target neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer and a consistent analysis of efficacy evaluation of neoadjuvant therapy by Miller-Payne and RCB pathological evaluation systems (CSBrS-026). *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 11];35(6):702–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38204446/>
229. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* [Internet]. 2003 [cited 2024 Feb 11];12(5):320–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14659147/>
230. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Feb 11];35(10):1049–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28135148/>
231. Miglietta F, Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Vernaci G, Menichetti A, et al. Validation of Residual Proliferative Cancer Burden as a Predictor of Long-Term Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2020 Sep 1;25(9):e1355–62.
232. De La Cruz LM, Harhay MO, Zhang P, Ugras S. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How?: IHC Profile and Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Feb 11];25(12):3535–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981025/>
233. Vemuru S, Huang J, Colborn K, Yoon YJ, Huynh V, Leonard L, et al. Clinical implications of receptor conversions in breast cancer patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Feb 11];200(2):247–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37233961/>
234. Kang B, Lee J, Jung JH, Kim WW, Keum H, Park HY. Differences in clinical outcomes between HER2-negative and HER2-positive luminal B breast cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2023 Aug 25 [cited 2024 Feb 25];102(34):e34772. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37653831/>

235. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Feb 18];15(10):1216–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982747/>
236. Tinterri C, Fernandes B, Zambelli A, Sagona A, Barbieri E, Di Maria Grimaldi S, et al. The Impact of Different Patterns of Residual Disease on Long-Term Oncological Outcomes in Breast Cancer Patients Treated with Neo-Adjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 11];16(2):376. Available from: </pmc/articles/PMC10814808/>
237. Baron P, Beitsch P, Boselli D, Symanowski J, Pellicane J V., Beatty J, et al. Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Feb 15];23(5):1522–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714960/>
238. Houvenaeghel G, Nonneville A de, Cohen M, Viret F, Rua S, Sabiani L, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Evolution of Clinical Practice in a French Cancer Center Over 16 Years and Pathologic Response Rates According to Tumor Subtypes and Clinical Tumor Size: Retrospective Cohort Study. *J Surg Res* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 15];5(3):511. Available from: </pmc/articles/PMC9879000/>
239. Houvenaeghel G, de Nonneville A, Cohen M, Sabiani L, Buttarelli M, Charaffe E, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Pathologic response rates but not tumor size, has an independent prognostic impact on survival. *Cancer Med* [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 3];13(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38327130/>
240. Jarzb M, Stobiecka E, Badora-Rybicka A, Chmielik E, Kowalska M, Bal W, et al. Association of breast cancer grade with response to neoadjuvant chemotherapy assessed postoperatively. *Pol J Pathol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 15];70(2):91–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31556559/>
241. Raphael J, Gandhi S, Li N, Lu FI, Trudeau M. The role of quantitative estrogen receptor status in predicting tumor response at surgery in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Mar 3];164(2):285–94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-017-4269-6>

242. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer–Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Jan 3 [cited 2024 Mar 3];3(1):e1918160–e1918160. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2758208>
243. van Mackelenbergh MT, Denkert C, Nekljudova V, Karn T, Schem C, Marmé F, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive and progesterone receptor-negative breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from ten prospectively randomized controlled neoadjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Mar 3];167(1):59–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-017-4480-5>
244. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Mar 3];170(3):559–67. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-018-4801-3>
245. Ohara AM, Naoi Y, Shimazu K, Kagara N, Shimoda M, Tanei T, et al. PAM50 for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy for ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2024 Mar 3];173(3):533–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-018-5020-7>
246. O'Connor DJ, Davey MG, Barkley LR, Kerin MJ. Differences in sensitivity to neoadjuvant chemotherapy among invasive lobular and ductal carcinoma of the breast and implications on surgery—A systematic review and meta-analysis. *The Breast* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Feb 15];61:1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864494/>
247. Petruolo OA, Pilewskie M, Patil S, Barrio A V., Stempel M, Wen HY, et al. Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Mar 3];24(9):2556–62. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-017-5898-z>
248. Tamirisa N, Williamson H V., Thomas SM, Westbrook KE, Greenup RA, Plichta JK, et al. The impact of chemotherapy sequence on survival in node-positive invasive lobular

- carcinoma. *J Surg Oncol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Mar 3];120(2):132–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.25492>
249. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2024 Mar 3];123(3):403–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424148/>
250. Qi X, Qiao B, Song T, Huang D, Zhang H, Liu Y, et al. Clinical utility of the pan-immune-inflammation value in breast cancer patients. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 3];13. Available from: [/pmc/articles/PMC10499041/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41499041/)
251. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E, Lobefaro R, Zambelli L, Leporati R, et al. The Pan-Immune-Inflammation-Value Predicts the Survival of Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer Treated with First-Line Taxane-Trastuzumab-Pertuzumab. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2024 Mar 3];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921727/>
252. Zhang W, Xu Y, Wang Y, He J, Chen R, Wan X, et al. Prognostic analysis of three forms of Ki-67 in patients with breast cancer with non-pathological complete response before and after neoadjuvant systemic treatment. *Cancer Med* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Feb 13];12(8):9363–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.5693>
253. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a prognostic biomarker in invasive breast cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Feb 13];13(17). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430879/>
254. Alba E, Lluch A, Ribelles N, Anton-Torres A, Sanchez-Rovira P, Albanell J, et al. High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Oncologist* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Feb 13];21(2):150–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786263/>
255. Diaz-Botero S, Espinosa-Bravo M, Gonçalves VR, Esgueva-Colmenarejo A, Peg V, Perez J, et al. Different Prognostic Implications of Residual Disease After Neoadjuvant Treatment: Impact of Ki 67 and Site of Response. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Mar 3];23(12):3831–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-016-5339-4>

256. Cabrera-Galeana P, Muñoz-Montaño W, Lara-Medina F, Alvarado-Miranda A, Pérez-Sánchez V, Villarreal-Garza C, et al. Ki67 Changes Identify Worse Outcomes in Residual Breast Cancer Tumors After Neoadjuvant Chemotherapy. *Oncologist* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Mar 3];23(6):670–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0396>
257. Değerli E, Şentürk Öztaş N, Alkan G, Bedir Ş, Derin S, Valıkhanova N, et al. Relationship between pathological response and molecular subtypes in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. <https://doi.org/10.1080/1120009X20222043514> [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 10];35(1):29–38. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1120009X.2022.2043514>
258. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A, Pellicane J V., Nash C, Murray M, et al. Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Mar 3];24(3):669–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-016-5600-x>
259. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2011 Nov 30 [cited 2024 Jul 26];13(6):1–10. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2904>
260. Garufi G, Carbognin L, Sperduti I, Miglietta F, Dieci MV, Mazzeo R, et al. Development of a nomogram for predicting pathological complete response in luminal breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jul 25];15. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17588359221138657>
261. Kang B, Lee J, Jung JH, Kim WW, Keum H, Park HY. Differences in clinical outcomes between HER2-negative and HER2-positive luminal B breast cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2024 May 18];102(34):E34772. Available from: </pmc/articles/PMC10470803/>
262. Lee S, Kim JY, Lee SJ, Hwang CS, Lee HJ, Kim KB, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) on Biomarker Expression in Breast Cancer. *Med* 2024, Vol 60, Page 737 [Internet]. 2024 Apr 29 [cited 2024 May 18];60(5):737. Available from:

- <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/5/737/htm>
263. Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi DC et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled. *Lancet* [Internet]. 2014;384:164–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529560/>
 264. Li X, Krishnamurti U, Bhattarai S, Klimov S, Reid MD, O'Regan R, et al. Biomarkers Predicting Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Aug 24];145(6):871–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqw045>
 265. Boughey JC, Ballman K V., McCall LM, Mittendorf EA, Symmans WF, Julian TB, et al. Tumor Biology and Response to Chemotherapy Impact Breast Cancer-specific Survival in Node-positive Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: Long-term Follow-up From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Aug 24];266(4):667–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657941/>
 266. Raphael J, Kiss A, Nofech-Mozes S, Trudeau M. Clinical Outcomes of Single Versus Double Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Aug 24];18(6):e1381–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30122349/>
 267. Jain P, Doval DC, Batra U, Goyal P, Bothra SJ, Agarwal C, et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Aug 21];49(4):329–38. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyz012>
 268. Huppert LA, Rugo HS, Pusztai L, Mukhtar RA, Chien AJ, Yau C, et al. Pathologic complete response (pCR) rates for HR+/HER2- breast cancer by molecular subtype in the I-SPY2 Trial. https://doi.org/10.1200/JCO20224016_suppl504 [Internet]. 2022 Jun 2 [cited 2024 Aug 24];40(16_suppl):504–504. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.504
 269. Aktas A, Gunay-Gurleyik M, Aker F, Kaan-Akgok Y, Atag E. ¿La quimioterapia neoadyuvante proporciona algún beneficio para la desescalada quirúrgica en el cáncer de mama HER2 (-) luminal B? *Cir Cir* [Internet]. 2023 Apr 19 [cited 2024 Aug 24];91(2):186–94. Available from: www.cirurgiaycirujanos.com

270. Tang L, Jiang L, Shu X, Jin Y, Yu H, Liu S. Prognosis and influencing factors of ER-positive, HER2-low breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Aug 24];14(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/articles/s41598-024-62592-0>
271. Fang Y, Zhang Q, Wu Y, Wu J. HER2-positive is an independent indicator for predicting pathological complete response to neoadjuvant therapy and Ki67-changed after neoadjuvant chemotherapy predicts favorable prognosis in Chinese women with locally advanced breast cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2024 Feb 2 [cited 2024 Aug 24];103(6):E37170. Available from: [/pmc/articles/PMC10860946/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10860946/)
272. Bozdogan A, Emiroglu S, Abuaisha A, Başar ÖD. Risk Factors of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Luminal (HER2 Negative) Breast Cancer: Roc Curve and Logistic Regression Model Results. *Arch Breast Cancer*. 2024 Feb 1;11(1):67–74.
273. Schettini F, Saracchini S, Bassini A, Marus W, Corsetti S, Specogna I, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by MammaTyper® across breast cancer subtypes: A retrospective cross-sectional study. *The Breast*. 2024 Aug 1;76:103753.
274. Al Safi, Sarah HJK, Kim, Jisun Yoo T-K, Chung, Il Yong Ko BS, Lee, Jong Won Son BH, Lee SB. Development and validation of a nomogram to predict pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy in luminal breast cancer based on clinicopathological features. *Res Sq* [Internet]. 2024;10(2). Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-4664777/v1>
275. Tang L, Shu X, Tu G. Exploring the influencing factors of the pathologic complete response in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 24];20(1):1–11. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-022-02492-7>
276. Pu S, Wang K, Liu Y, Liao X, Chen H, He J, et al. Nomogram-derived prediction of pathologic complete response (pCR) in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NCT). *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Aug 1];20(1):1–12. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12885-020-07621-7>
277. López Menéndez M, Andrés J, Arnal A, Rodríguez A, Macías M. Edad como marcador de recidiva en pacientes con cáncer de mama menores de 45 años. *Rev esp investig quir*. 2016;3–7.

278. Verdial FC, Mamtani A, Pawloski KR, Sevilimedu V, D'Alfonso TM, Zhang H, et al. The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 May 18];29(6):3810–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-022-11367-w>
279. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, Untch M, Paepke S, Kümmel S, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Jul 9];152(2):377–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-015-3479-z>
280. Villarreal-Garza C, Bargallo-Rocha JE, Soto-Perez-de-Celis E, Lasa-Gonsebatt F, Arce-Salinas C, Lara-Medina F, et al. Real-world outcomes in young women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Jul 27];157(2):385–94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-016-3811-2>
281. Aguiar D, Ros L, Pérez D, Croissier L, Mori M, Hernández M, et al. Impact of body mass index on pathological complete response and survival of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Breast Dis*. 2022 Jan 1;41(1):351–61.
282. Rasmy A, Sorour Y. Effect of Obesity on Neoadjuvant Systemic Therapy Outcomes in Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Institutional Study. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 May 18];21(3):683–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212794/>
283. Emirzeoglu L, Arici S, Sahin AB, Ocak B, Ak N, Ay S, et al. The Predictive Importance of Body Mass Index on Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 May 18];18(1):42–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36876171/>
284. Di Cosimo S, Porcu L, Agbor-tarh D, Cinieri S, Franzoi MA, De Santis MC, et al. Effect of body mass index on response to neo-adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: an exploratory analysis of the NeoALTTO trial. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 May 18];22(1):1–7. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01356-w>
285. Fatih Karatas, Gokmen Umut Erdem, Suleyman Sahin, Aydin Aytekin, Deniz Yuce, Ali R. Sever, Taner Babacan, Ozturk Ates YO y KA. Obesity is an independent prognostic factor

- of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast, The*, [Internet]. 2017;32:237–44. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S0960977616300728?scrollTo=%23hl0001268>
286. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Mar 25 [cited 2024 May 18];11:629666. Available from: www.frontiersin.org
287. Lu Y, Wang P, Lan N, Kong F, Abdumijit A, Tu S, et al. Metabolic Syndrome Predicts Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 May 18];12:1. Available from: [/pmc/articles/PMC9284232/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3984232/)
288. Morris ZS, Saha S, Magnuson WJ, Morris BA, Borkenhagen JF, Ching A, et al. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Cancer* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2024 Apr 24];122(16):2487–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203227/>
289. Chae YK, Brown EN, Lei X, Melhem-Bertrandt A, Giordano SH, Litton JK, et al. Use of ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Primary Breast Cancer Outcomes. *J Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 15];4(7):549. Available from: [/pmc/articles/PMC3753529/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375329/)
290. Purohit R, Soni S. A REVIEW ON ORAL CONTRACEPTION AND BREAST CANCER. *J Surv Fish Sci* [Internet]. 2023 Jun 4 [cited 2024 May 19];10(2):34–50. Available from: <https://sifisheressciences.com/index.php/journal/article/view/1001>
291. Torres-de la Roche LA, Acevedo-Mesa A, Lizarazo IL, Devassy R, Becker S, Krentel H, et al. Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer in Women of Reproductive Age: A Meta-Analysis. *Cancers* 2023, Vol 15, Page 5624 [Internet]. 2023 Nov 28 [cited 2024 May 19];15(23):5624. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/23/5624/htm>
292. Makanjuola DI, Alkushi A, Al Anazi K. Defining radiologic complete response using a correlation of presurgical ultrasound and mammographic localization findings with pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Radiol*. 2020 Sep 1;130:109146.

293. Yoshida K, Kawashima H, Kannon T, Tajima A, Ohno N, Terada K, et al. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using radiomics of pretreatment dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Imaging*. 2022 Oct 1;92:19–25.
294. Li F, Ma L, Geng C, Liu C, Deng H, Yue M, et al. Analysis of the relevance between molecular subtypes and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer as well as its prognostic factors. *Pathol - Res Pract*. 2018 Aug 1;214(8):1166–72.
295. Dokcu Ş, Ali-Çaparlar M, Çetindağ Ö, Hakseven M, Eroğlu A, Dokcu Ş, et al. Prognostic value of Ki-67 proliferation index in luminal breast cancers. *Cir Cir [Internet]*. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jul 16];91(1):1–8. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2023000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=en
296. Dave S, Choudhury A, Alurkar SS, Shah AM. Is Ki-67 Really Useful as a Predictor for Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer? *Indian J Surg Oncol [Internet]*. 2024 Mar 1 [cited 2024 Jul 16];15(1):44–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13193-023-01822-9>
297. Jain P, Doval DC, Batra U, Goyal P, Bothra SJ, Agarwal C, et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol [Internet]*. 2019 Apr 1 [cited 2024 May 19];49(4):329–38. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyz012>
298. Horimoto Y, Arakawa A, Tanabe M, Sonoue H, Igari F, Senuma K, et al. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer. *BMC Cancer [Internet]*. 2014 [cited 2024 May 19];14:550. Available from: </pmc/articles/PMC4124146/>
299. Atilla Bozdogana , Selman Emiroglu , Asmaa Abuaishac ÖDB. Risk Factors of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Luminal (HER2 Negative) Breast Cancer: Roc Curve and Logistic Regression Model Results. *Arch Breast Cancer [Internet]*. 2024;11(1):67–75. Available from: [file:///C:/Users/Marti/Downloads/08-841-OA-67-74\(1\).pdf](file:///C:/Users/Marti/Downloads/08-841-OA-67-74(1).pdf)
300. Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer [Internet]*. 2015 Mar 1 [cited

- 2024 Jul 14];22(2):185–91. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-013-0474-2>
301. Sturla O, Frascaroli C, Santiso N, Crosbie ML, Ursino A, Amato A, et al. 101 101 101 101 Revista aRgentina de Mastología | 2018 | voluMen 36 | n° 133.
302. Chen H long, Huang F bo, Chen Q, Deng Y chuan. Impact of estrogen receptor expression level on response to neoadjuvant chemotherapy and prognosis in HER2-negative breast cancers. BMC Cancer [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Aug 22];23(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12885-023-11368-2>
303. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2013 Jan 10 [cited 2024 May 19];31(2):203–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233704/>
304. Gentile D, Sagona A, De Carlo C, Fernandes B, Barbieri E, Di Maria Grimaldi S, et al. Pathologic response and residual tumor cellularity after neo-adjuvant chemotherapy predict prognosis in breast cancer patients. The Breast. 2023 Jun 1;69:323–9.
305. Bhargava R, Dabbs DJ, Beriwal S, Yildiz IA, Badve P, Soran A, et al. Semiquantitative hormone receptor level influences response to trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. Mod Pathol. 2011 Mar 1;24(3):367–74.
306. Debien V, de Azambuja E, Piccart-Gebhart M. Optimizing treatment for HER2-positive HR-positive breast cancer. Cancer Treat Rev [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jul 27];115. Available from: <http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305737223000208/fulltext>
307. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Von Minckwitz G, Mamounas E, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. Br J Cancer [Internet]. 2013 Sep 17 [cited 2024 May 19];109(6):1528–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963140/>
308. Vriens BEPJ, De Vries B, Lobbes MBI, Van Gastel SM, Van Den Berkmortel FWPJ, Smilde TJ, et al. Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Eur J Cancer [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 May 19];52:67–76. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650831/>
309. Rajan KK, Boersma C, Beek MA, Berendsen TA, van der Starre-Gaal J, Kate M van 't V ten, et al. Optimizing surgical strategy in locally advanced breast cancer: a comparative analysis between preoperative MRI and postoperative pathology after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 May 19];203(3):477–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37923963/>
 310. Akkavak Palazalı G, Yılmaz R, Palazalı O, Dursun M. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Pathological Response in Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Indian J Surg* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Aug 3];85(1):39–44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12262-022-03337-z>
 311. Youssef MMG, Metwally AA, Manie TM. The implications of a pathological complete response of the primary tumour after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on axillary surgery. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2021 Dec 1;33(1).
 312. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, et al. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery. *JAMA Surg* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Jul 19];152(7):665–70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2619244>
 313. Samiei S, Van Nijnatten TJA, De Munck L, Keymeulen KBMI, Simons JM, Kooreman LFS, et al. Correlation between Pathologic Complete Response in the Breast and Absence of Axillary Lymph Node Metastases after Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Jul 19];271(3):574–80. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2020/03000/correlation_between_pathologic_complete_response.25.aspx
 314. Guo R, Su Y, Si J, Xue J, Yang B, Zhang Q, et al. A nomogram for predicting axillary pathologic complete response in hormone receptor–positive breast cancer with cytologically proven axillary lymph node metastases. *Cancer* [Internet]. 2020 Aug 15 [cited 2024 Jul 20];126(S16):3819–29. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32830>
 315. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 Oct 7 [cited 2024 Jul

- 20];19(10):3177–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-012-2484-2>
316. Vila J, Mittendorf EA, Farante G, Bassett RL, Veronesi P, Galimberti V, et al. Nomograms for Predicting Axillary Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Patients with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Jul 21];23(11):3501–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-016-5277-1>
317. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2024 Jul 21];176(3):591–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-019-05214-y>
318. Jin X, Jiang YZ, Chen S, Shao ZM, Di GH. A Nomogram for Predicting the Pathological Response of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2024 Jul 21];6. Available from: [/pmc/articles/PMC5006169/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38580573/)
319. Huang JX, Chen YJ, Wang XY, Huang JH, Gan KH, Tang LN, et al. Nomogram Based on US and Clinicopathologic Characteristics: Axillary Nodal Evaluation Following Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 21]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38580573/>
320. Al-Hattali S, Vinnicombe SJ, Gowdh NM, Evans A, Armstrong S, Adamson D, et al. Breast MRI and tumour biology predict axillary lymph node response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Imaging* [Internet]. 2019 Dec 26 [cited 2024 Jul 21];19(1):1–9. Available from: <https://cancerimagingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40644-019-0279-4>
321. Liu YL, Saraf A, Lee SM, Zhong X, Hibshoosh H, Kalinsky K, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Jul 21];157(3):555–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-016-3837-5>
322. Zheng Q, Yan H, He Y, Wang J, Zhang N, Huo L, et al. An ultrasound-based nomogram for predicting axillary node pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Modeling and external validation. *Cancer* [Internet]. 2024 Apr 15 [cited 2024 Jul 21];130(S8):1513–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/46888888/>

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.35248>
323. Pundavela J, Roselli S, Faulkner S, Attia J, Scott RJ, Thorne RF, et al. Nerve fibers infiltrate the tumor microenvironment and are associated with nerve growth factor production and lymph node invasion in breast cancer. *Mol Oncol*. 2015 Oct 1;9(8):1626–35.
 324. Cavdar E, Iriagac Y, Karaboyun K, Avci O, Oznur M, Seber ES. Prognostic Role of Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion in Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *UHOD - Uluslararası Hematol Derg [Internet]*. 2022 [cited 2024 Jul 21];32(3):141–9. Available from: <http://acikerisim.nku.edu.tr/xmlui/handle/20.500.11776/10921>
 325. Clark BZ, Johnson RR, Berg WA, McAuliffe P, Bhargava R. Response in axillary lymph nodes to neoadjuvant chemotherapy for breast cancers: correlation with breast response, pathologic features, and accuracy of radioactive seed localization. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jul 22];200(3):363–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-023-06983-3>
 326. Fujimoto Y, Higuchi T, Nishimukai A, Miyagawa Y, Kira A, Ozawa H, et al. High levels of serum CA15-3 and residual invasive tumor size are associated with poor prognosis for breast cancer patients with non-pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol [Internet]*. 2018 Jul 1 [cited 2024 Jul 24];118(1):228–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.25125>
 327. Vugts G, Van den Heuvel F, Maaskant-Braat AJG, Voogd AC, Van Warmerdam LJC, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Predicting breast and axillary response after neoadjuvant treatment for breast cancer: The role of histology vs receptor status. *Breast J [Internet]*. 2018 Nov 1 [cited 2024 Jul 23];24(6):894–901. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tbj.13085>
 328. Liu P, Jiang Y, Zheng X, Pan B, Xiang H, Zheng M. Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index Can Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer at Stages IB2-IIIB. *Pathol Oncol Res*. 2022 Apr 27;28:1610294.
 329. Zhou Y, Guo X, Shen L, Liu K, Sun Q, Wang Y, et al. Predictive Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Onco Targets Ther [Internet]*. 2023 [cited 2024 Aug 6];16:939. Available from: </pmc/articles/PMC10658965/>

330. Xie J, Guo Z, Zhu Y, Ma M, Jia G. Peripheral blood inflammatory indexes in breast cancer: A review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2023 Dec 12 [cited 2024 Aug 6];102(48):E36315. Available from: [/pmc/articles/PMC10695498/](#)
331. Cheng HWang TYu G et al. Prognostic role of the systemic immune-inflammation index and pan-immune inflammation value for outcomes of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 24];28(1):180–190. Available from: https://doi.org/10.26355/eurrev_202401_34903
332. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, Vici P, Pizzuti L, Barba M, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *The Breast*. 2019 Apr 1;44:33–8.
333. Jin X, Wang K, Shao X, Huang J. Prognostic implications of the peripheral platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Gland Surg* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Jul 23];11(6):1057–66. Available from: [/pmc/articles/PMC9253186/](#)
334. Chen L, Kong X, Wang Z, Wang X, Fang Y, Wang J. Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Jul 24];24(5):2993–3021. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.14934>
335. Chen L, Kong X, Wang Z, Wang X, Fang Y, Wang J. Pretreatment systemic inflammation response index in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy as a useful prognostic indicator. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 24];12:1543–67. Available from: <http://doi.org/10.2147/CMAR.S235519>
336. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, et al. Pan-Immune-Inflammation Value: A New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Apr 13 [cited 2024 Jul 24];12:830138. Available from: www.frontiersin.org
337. Yuanping Hu, Shouman Wang, Nianhua Ding, Ningsha Li JH y ZX. Platelet/Lymphocyte Ratio Is Superior to Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Chemotherapy Response and Disease-free Survival in Luminal B-like (HER2 –) Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2020;20(4):e403–9. Available from:

- <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1526820920300240>
338. Wendy Muñoz-Montaño, Paula Cabrera-Galeana, Alberto Alvarado-Miranda, Cynthia Villarreal-Garza, Alejandro Mohar, Alejandro Olvera, Enrique Bargallo-Rocha FL-M y OA. Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Different Phenotypes of Locally Advanced Breast Cancer During Neoadjuvant Systemic Treatment. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2020;20(4):307–16. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S152682092030001X?scrollTo=%23hl0001086>
 339. Dong J, Sun Q, Pan Y, Lu N, Han X, Zhou Q. Pretreatment systemic inflammation response index is predictive of pathological complete response in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Apr 9];21(1):1–8. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12885-021-08458-4>
 340. Jalali A, Miresse D, Fahey MR, Ni Mhaonaigh N, McGuire A, Bourke E, et al. Peripheral Blood Cell Ratios as Prognostic Indicators in a Neoadjuvant Chemotherapy-Treated Breast Cancer Cohort. *Curr Oncol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Aug 6];29(10):7512–23. Available from: </pmc/articles/PMC9600104/>
 341. Bozdogan A, Emiroglu S, Abuaisha A, Başar ÖD. Risk Factors of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Luminal (HER2 Negative) Breast Cancer: Roc Curve and Logistic Regression Model Results: RF of response to NAC in HER2- BC. *Arch Breast Cancer* [Internet]. 2024 Jan 31 [cited 2024 Aug 7];11(1):67–74. Available from: <https://www.archbreastcancer.com/index.php/abc/article/view/841>
 342. Jin M, Kim JY, Sung JH, Kim TH, Kang DK, Han SH, et al. Predictive Factors for Non-Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Breast Dis* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2024 Aug 7];8(1):43–50. Available from: <http://jbd.or.kr/journal/view.php?doi=10.14449/jbd.2020.8.1.43>
 343. Hou N, Xiao J, Wang Z, Wu Y, Hou G, Guo L, et al. Development and Validation of a Nomogram for Individually Predicting Pathologic Complete Remission After Preoperative Chemotherapy in Chinese Breast Cancer: A Population-Based Study. *Clin Breast Cancer*. 2020 Dec 1;20(6):e682–94.
 344. Tresserra F, Martínez MÁ, González-Cao M, Rodríguez I, Viteri S, Baulies S, et al. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de

gradación histológica. Rev Senol y Patol Mamar - J Senol Breast Dis [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2024 Feb 11];26(3):77–84. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-respuesta-patologica-quimioterapia-neoadyuvante-correlacion-S0214158213000182>

9.-ANEXOS

9 ANEXOS

ANEXO 1: CUADERNO RECOGIDA DE DATOS.

Cuaderno de recogida de datos.

Código Protocolo Neo-LumB.

Código de identificación del paciente: _____

VARIABLES DEMOGRAFICAS Y CLÍNICAS

FECHA NACIMIENTO |_|_|/|_|_|/|_|_|

EDAD |_|_| años

FECHA DIAGNOSTICO |_|_|/|_|_|/|_|_|

EDAD AL DIAGNOSTICO |_|_| años

IMC |_|_|

HTA SI/NO

DIABETES SI/NO/DECONOCIDO

DISLIPEMIA SI/NO/DECONOCIDO

HÁBITO TABÁQUICO SI/NO/DECONOCIDO

HÁBITO ENÓLICO SI/NO/DECONOCIDO

DROGAS SI/NO/DECONOCIDO

AF CA MAMA SI/NO/DECONOCIDO

AP PAT MAMA SI/NO/DECONOCIDO

- TIPO: FIBROADENOMA/ QUISTE MAMARIO/ HIPERPLASIA

VARIABLES GINECOLÓGICAS

MENOPAUSIA SI/NO/DECONOCIDO

EDAD MENOPAUSIA |_|_|

GESTACIONES SI/NO/DECONOCIDO

Nº GESTACIONES |_|_|

EDAD 1º GESTACION |_|_|

REDUCCIÓN DE DOSIS SI/NO/DESCONOCIDO

NÚMERO DE CICLOS AFECTOS. |_|_|_|

% DE REDUCCIÓN DE DOSIS DE CADA CICLO AFECTO |_|_|_|

DENSIDAD DE DOSIS

- DOSIS |_|_|_|_|_|_|_|
- TIEMPO ENTRE CICLOS DE QT |_|_|_|_|_|_|_|

INTERRUPCIONES SÍ/NO/DESCONOCIDO.

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO SI / NO

CAUSA DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO TOXICIDAD/ ABANDONO

TOXICIDADES: NEUTROPENIA/NEUROPATÍA/ MUCOSITIS /DISESTESIAS

DURACIÓN TOTAL |_|_|_|_|_|_|_|

HORMONOTERAPIA INHIBIDORES DE AROMATASA/TAMOXIFENO/DESCONOCIDO.

TIPO DE INHIBIDOR DE AROMATASA LETROZOL/ANASTROZOL/EXEMESTANO/DESCONOCIDO.

ANÁLOGOS DE LHRH (ALHRH) SÍ/NO/DESCONOCIDO.

FECHA INICIO DE HT |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

FECHA FIN DE HT |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

VARIABLES DE IMAGEN PRECIRUGÍA

RESPUESTA IMAGEN A LA NEOADYUVANCIA (RECIST 1.1): RESPUESTA COMPLETA (DISMINUCIÓN DEL 100%) / RESPUESTA PARCIAL (DISMINUCIÓN ENTRE EL 30-100%) / ENFERMEDAD ESTABLE (DISMINUCIÓN MENOR DEL 30% O AUMENTO MENOR DEL 20%) / PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD (AUMENTO SUPERIOR AL 20%).

TAMAÑO |_|_|_|

MODALIDAD DE RESPUESTA CONCÉNTRICA/FRAGMENTADA

ESTADIFICACIÓN |_|_|_|_|_|_|_|

VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS POSTRATAMIENTO (DE LA PEZA QUIRÚRGICA)

TAMAÑO (RESIDUAL) |_|_|_|_|

ENE PRESENTE/AUSENTE/ DESCONOCIDO.

ILV PRESENTE/AUSENTE/DESCONOCIDO.

IPN PRESENTE/AUSENTE/DESCONOCIDO.
 CIS SÍ/NO/DESCONOCIDO.
 % CIS |_|_|_|
 FOCALIZAD ÚNICO /MULTIFOCAL /MULTICÉNTRICO
 MÁRGENES QUIRÚRGICOS LIBRES /PRÓXIMOS/AFFECTOS/DESCONOCIDO.
 ESTADIFICACIÓN |_|_|_|_|_|_|_|_|
 CLASIFICACIÓN MILLER Y PAYNE TUMORAL G0 / G1 / G2 / G3 / G4 / G5
 CLASIFICACIÓN MILLER Y PAYNE GANGLIONAR A / B / C / D

VARIABLES TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

RADIOTERAPIA SÍ/NO/DESCONOCIDO.

VOLÚMENES DIANA

- PARED TORÁCICA.
- PARED + NIVELES GANGLIONARES I-II (AXILAR).
- PARED + NIVELES GANGLIONARES III-IV (FOSA SUPRACLAVICULAR).
- PARED TORÁCICA + NIVELES GANGLIONARES I-IV (AXILO-SUPRACLAVICULAR).
- MAMA
- MAMA+ NIVELES GANGLIONARES I-II (AXILAR).
- MAMA + NIVELES GANGLIONARES III-IV (FOSA SUPRACLAVICULAR).
- MAMA + NIVELES GANGLIONARES I-IV (AXILO-SUPRACLAVICULAR).

BOOST SÍ/NO/DESCONOCIDO.

DOSIS BOOST |_|_|_|_|_|_|_|_|

DOSIS TOTAL |_|_|_|_|_|_|_|_|

FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL/HIPOFRACCIONAMIENTO MODERADO.

TÉCNICA DE PLANIFICACIÓN 3D/VMAT/ IMRT/ DESCONOCIDO.

FECHA DE INICIO |_|_|_|_|/ |_|_|_|_|/ |_|_|_|_|

FECHA DE FIN |_|_|_|_|/ |_|_|_|_|/ |_|_|_|_|

INTERRUPCIONES SÍ/NO/DESCONOCIDO.

VARIABLES ANALÍTICAS

ÍNDICE DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA /SIII: P (PLAQUETAS) × N (NEUTRÓFILOS)/L (LINFOCITOS).

- PRE-NEOADYUVANCIA.
- PRE-QUIRÚRGICO.

ÍNDICE DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA /SIRI: M (MONOCITOS) × N (NEUTRÓFILOS)/L (LINFOCITOS).

- PRE-NEOADYUVANCIA.
- PRE-QUIRÚRGICO.

CA 15.3

- PRE-NEOADYUVANCIA.
- PRE-QUIRÚRGICO.

VARIABLES DE SEGUIMIENTO

FECHA DEL PRIMER TRATAMIENTO ADMINISTRADO (EL DEL PRIMER CICLO DE QT
NEOADYUVANTE) |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

FECHA DE ÚLTIMO SEGUIMIENTO DEL PROCESO ONCOLÓGICO (DE LAS ESPECIALIDADES QUE
COMPONEN LA UNIDAD DE MAMA |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|

INTERVALO DIAGNOSTICO-QUIMIOTERAPIA |_|_|_|_|_|_|_|

INTERVALO CIRUGÍA-RADIOTERAPIA |_|_|_|_|_|_|_|

INTERVALO QUIMIOTERAPIA-RADIOTERAPIA |_|_|_|_|_|_|_|

INTERVALO QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE-CIRUGÍA |_|_|_|_|_|_|_|

DURACIÓN DE TODO EL TRATAMIENTO |_|_|_|_|_|_|_|

ANEXO 2: DESCRIPCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS.

NOMBRE EC	BRAZOS DE TRATAMIENTO
AWARE-1	Brazo 1 reolysin 4.5×10^{10} TCID días 1-2,8y9+ letrozol en D3 Brazo 2: reolysin 4.5×10^{10} TCID días 1-2,8y9+ letrozol + atezolizumab en D3. Brazo 3: reolysin 4.5×10^{10} TCID días 1-2,8y9+ letrozol + trastuzumab + atezolizumab en D3.
TRIO 038	Brazo 1: GDC-9545 más palbociclib Brazo 2: anastrozol más palbociclib
VALENTINE	Brazo 1: HER3-DXd (Patritumab deruxtecan) Brazo 2: HER3-DXd (Patritumab deruxtecan) + letrozol Brazo 3: Estándar de tratamiento con quimioterapia.
IMPASSION 050	Brazo 1: atezolizumab + doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab. Brazo 2: Placebo + doxorubicin + ciclofosfamida seguido de paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab.

ANEXO 3: INFORME CEI.



Dr. Andrés Sánchez Salinas
Vicepresidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 20/12/2023, acta 11/2023 ha evaluado la propuesta de la investigadora **Dra. Marta Sánchez Pérez** referida al estudio:

Título: Factores predictivos de respuesta patológica completa a tratamiento sistémico neoadyuvante en pacientes con cáncer invasor de mama Luminal B

Código Promotor: Neo-LumB **Código Interno:** 2023-12-3-HCUVA

Versión Protocolo Evaluada: 1, Diciembre 2023

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se acepta la exención de consentimiento informado solicitada para este estudio.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 03 de enero de 2024

Fdo:

Firmado por SANCHEZ SALINAS, ANDRES
(FIRMA) el día 05/01/2024 con un
certificado emitido por AC DNIE 005

Dr. Andrés Sánchez Salinas
Vicepresidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

ANEXO 4: EXENCIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO.

A/A Comité Ético de Investigación con medicamentos Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

El motivo de la presente es solicitar al CEIm la exención de la obtención del consentimiento informado de los pacientes incluidos en el estudio Factores predictivos de respuesta patológica completa a tratamiento sistémico neoadyuvante y posterior cirugía en pacientes con cáncer de mama Luminal B y cuyo investigador principal es Marta Sánchez Pérez.

Consideramos que se cumplen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y los requisitos contemplados en la legislación actual (artículo 5 Real Decreto 957/2020) para que el CEIm pueda emitir la aprobación del estudio en ausencia de consentimiento informado. El promotor/investigador certifique que:

- La investigación observacional tiene un valor importante ya que permite la generalización de resultados a poblaciones concretas.
- Se ha valorado el tiempo, esfuerzos y medios humanos necesarios para obtener el consentimiento informado de 171 pacientes y la realización del estudio no sería factible o viable sin dicha dispensa.
- La investigación entraña riesgos mínimos para los participantes.
- No consta una objeción expresa del sujeto o de su representante legal.
- El estudio cumplirá condiciones que establece la LOPDGDD de 3/2018 y se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal. En el protocolo del estudio APARTADO 7 se hace constar qué medidas se llevarán a cabo, ya sea la seudonimización o la anonimización, detallando cómo se realizará dicho proceso.

Fdo: MARTA SÁNCHEZ PÉREZ

ANEXO 5: CONFIDENCIALIDAD/PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES.



CONFIDENCIALIDAD/PROTECCION DE DATOS PERSONALES

El presente estudio está sometido a la normativa prevista en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos de carácter Personal y Garantía de los Derechos Digitales.

Para llevar a cabo el estudio, se le informa que sus datos/muestras estarán asociadas a un código (codificadas) o pseudoanonimizadas, utilizando un método seguro, de tal manera que sus datos personales no serán accesibles para el promotor y quedará restringido excepcionalmente al investigador del estudio/colaboradores, Autoridades Sanitarias en materia de inspección, al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos.

Igualmente se pone en su conocimiento la siguiente información:

Centro responsable	Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” Servicio Murciano de Salud. CIF Q8050008E
Promotor responsable	
Investigador responsable	
Punto de contacto con el investigador	
Finalidad	Investigación clínica, y en especial, la del objeto del estudio.
Causa de legitimación	En el supuesto de <u>estudios de fiabilidad y seguridad</u> , la causa es la obligación establecida en diferentes leyes aplicable al responsable del tratamiento (artículo 6, apartado 1, letra c), del RGPD 2016/679). Respecto al resto de <u>actividades de investigación y bases de datos</u> , la causa es el interés legítimo del responsable (art. 6, apartado 1, letra f) y artículo 9, apartado 2, letra j), del RGPD 2016/679).
Destinatarios	Sus datos personales no serán cedidos, salvo en los casos obligados por Ley o en casos de urgencia médica. Transferencias internacionales: no están previstas
Derechos	Tiene derecho a acceso, rectificación, oposición y supresión, así como portabilidad y limitación al tratamiento, cuando procedan. Si se retirase del estudio, no podrán emplearse en el estudio otros datos nuevos a los ya obtenidos previamente. Ejercicio de derechos: asesoriajuridica-area1-sms@carm.es Debe adjuntar fotocopia de su DNI.
Plazo de conservación de los datos	
Reclamaciones	Ante el delegado de Protección de Datos o ante la Agencia Española de Protección de Datos, C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) www.agpd.es
Categorías de datos	Datos de salud, pudiendo incluir datos genéticos y/o biométricos.
Procedencia	Historia clínica y los datos de las pruebas o datos a realizar u obtener en el estudio o suministrados en el curso del mismo.
Delegado de Protección de Datos	dpd-sms@carm.es
Información adicional	Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” Unidad de Investigación Ctra. Murcia-Cartagena s/n 30120 El Palmar (Murcia), Teléfono 968 369035

