



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Valor Pronóstico y Predictivo de los Receptores de
Andrógenos en el Cáncer de Mama**

D^a Miriam Paredes Quiles

2018

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis, el Doctor Antonio Piñero, por su inestimable ayuda en este proyecto, por su predisposición y colaboración, y sobre todo, sus palabras de ánimo durante estos largos meses. Sin duda, no hubiera podido finalizar este trabajo de no ser por él.

A mi tutor, el Dr. Pablo Ramírez, le agradezco el haber sido un ejemplo de vocación docente e investigadora. Tu interés en inculcarnos un espíritu crítico en nuestro trabajo tanto clínico como científico nos hace ser mejores personas.

Al Profesor Pascual Parilla, por mostrarme desde mis inicios en el campo de la cirugía, como proyectar una mente crítica y convertirse en un ejemplo de tenacidad, trabajo, responsabilidad y buen hacer.

A mis compañeros, por todo vuestro apoyo y comprensión durante los últimos meses.

Por entender y compartir conmigo estos meses de esfuerzo y sacrificio, animándome en todo momento y no dejándome decaer, Javier.

A mis padres por enseñarme que las cosas que merecen en la vida suponen un esfuerzo por nuestra parte.

"Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas; es menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo e infundirles nobles y elevadas inquietudes."

Santiago Ramón y Cajal

ABREVIATURAS

ACO: Anticonceptivos orales.

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica.

BCDDP: Proyecto de Demostración de Detección de Cáncer de Mama.

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System.

BSG: Gammagrafía específica de la mama.

BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela.

CDI: Carcinoma ductal infiltrante.

CDIS: Carcinoma ductal in situ.

CIM: Carcinoma inflamatorio de mama.

CLAM: Carcinoma localmente avanzado de mama.

CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante.

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ.

CTA: Células tumorales aisladas.

ECO: Observatorio Europeo de Cáncer.

ENCR: Red Europea de Registros de Cáncer.

GC: Ganglio centinela.

HR: Hazard Ratio.

HT: Hormonoterapia.

IA: Inhibidor de aromatasa.

IBCSG: Grupo Internacional de Estudios de Cáncer de Mama.

IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina.

IHQ: Inmunohistoquímica.

IMC: Índice de masa corporal.

LA: Linfadenectomía axilar.

LNP: Lesión no palpable.

NCI: Instituto Nacional de Cáncer.

NHS: Estudio Nurses' Health.

NHS II: Estudio Nurses' Health II.

NPI: Índice Pronóstico de Nottingham.

NSABP: Consejo Nacional de Cirugía Adyuvante de la Mama y del Intestino.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odd Ratio.

PEM: Mamografía por emisión de positrones.

QMT: Quimioterapia.

RA: Receptor de andrógeno.

RDT: Radioterapia.

RE: Receptor de estrógeno.

RH: Receptores hormonales.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RP: Receptor de progesterona.

RPC: Respuesta patológica completa.

RR: Riesgo Relativo.

SEER: Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales.

SG: Supervivencia Global.

SGE: Supervivencia Global Específica para cáncer de mama.

SHBG: Globulina de unión a hormonas sexuales.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SNC: Sistema nervioso central.

SPECT: Tomografía computerizada de emisión de fotón único.

Tc-99m MIBI: Tecnecio^{99m}-SESTAMIBI.

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva.

TMX: Tamoxifeno.

TN: Triple Negativo.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	9
1.1.	IMPORTANCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA.....	9
1.1.1.	FACTORES DE RIESGO	14
1.1.1.1.	SEXO	14
1.1.1.2.	EDAD	14
1.1.1.3.	RAZA.....	15
1.1.1.4.	FACTORES DE RIESGO HORMONALES	16
1.1.1.4.1.	MENARQUIA Y MENOPAUSIA.....	17
1.1.1.4.2.	TRATAMIENTOS HORMONALES: ANTICONCEPTIVOS ORALES (ACO) Y TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)	18
1.1.1.5.	HISTORIA REPRODUCTIVA.....	19
1.1.1.5.1.	LACTANCIA MATERNA.....	20
1.1.1.6.	ESTILOS DE VIDA	21
1.1.1.6.1.	ACTIVIDAD FÍSICA.....	21
1.1.1.6.2.	OBESIDAD	22
1.1.1.6.3.	TABAQUISMO	23
1.1.1.6.4.	DIETA Y CONSUMO DE ALCOHOL.....	24
1.1.1.7.	ANTECEDENTES FAMILIARES	27
1.1.1.8.	ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGÍA MAMARIA	28
1.1.1.8.1.	ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA	28
1.1.1.8.2.	ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA.....	30
1.1.2.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	30
1.1.2.1.	MASA PALPABLE	31
1.1.2.2.	LESIONES NO PALPABLES	31
1.1.2.3.	CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO Y CARCINOMA INFLAMATORIO	33
1.1.2.4.	ENFERMEDAD METASTÁSICA	34
1.1.3.	DIAGNOSTICO RADIOLOGICO.....	34
1.1.3.1.	MAMOGRAFÍA	34
1.1.3.2.	ECOGRAFÍA	35
1.1.3.3.	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).....	36
1.1.3.4.	CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS BIRADS	38
1.1.4.	MEDICINA NUCLEAR	40

1.1.4.1.	GAMMAGRAFÍA CON TECNECIO ^{99m} - SESTAMIBI (Tc-99m MIBI).....	40
1.1.5.	HISTOPATOLOGÍA	41
1.1.5.1.	TAMAÑO TUMORAL.....	41
1.1.5.2.	MULTIFOCALIDAD Y MULTICENTRICIDAD	42
1.1.5.3.	DIFERENCIACIÓN TUMORAL.....	43
1.1.5.4.	AFECTACIÓN GANGLIONAR	45
1.1.5.5.	TIPO HISTOLÓGICO	46
1.1.5.5.1.	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	46
1.1.5.5.2.	CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	47
1.1.5.5.3.	CARCINOMA INFILTRANTE MIXTO	48
1.1.5.5.4.	CARCINOMA TUBULAR	48
1.1.5.5.5.	CARCINOMA MUCINOSO.....	48
1.1.5.5.6.	CARCINOMA MEDULAR.....	49
1.1.5.5.7.	CARCINOMA MICROPAPILAR.....	49
1.1.5.5.8.	CARCINOMA PAPILAR INFILTRANTE	50
1.1.5.5.9.	CARCINOMA METAPLÁSICO	50
1.1.5.6.	AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES.....	50
1.1.5.7.	INVASION LINFOVASCULAR.....	51
1.1.6.	INMUNOHISTOQUÍMICA.....	53
1.1.6.1.	RECEPTORES HORMONALES.....	53
1.1.6.1.1.	RECEPTORES DE ANDRÓGENOS (RA)	55
1.1.6.2.	HER-2 NEU	57
1.1.6.3.	Ki 67.....	59
1.1.6.4.	P53	60
1.1.6.5.	CLASIFICACION MOLECULAR	62
1.1.7.	TRATAMIENTO.....	63
1.1.7.1.	TRATAMIENTO QUIRURGICO	64
1.1.7.1.1.	CIRUGÍA DE LA MAMA.....	65
1.1.7.1.1.1.	CIRUGÍA CONSERVADORA	65
1.1.7.1.1.2.	MASTECTOMÍA.....	68
1.1.7.1.2.	CIRUGÍA DE LA AXILA	69
1.1.7.1.2.1.	BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC).....	70
1.1.7.1.2.2.	LINFADENECTOMÍA	73

1.1.7.2.	TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	76
1.1.7.3.	TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.....	79
1.1.7.3.1.	QUIMIOTERAPIA PRIMARIA	81
1.1.7.4.	TRATAMIENTO HORMONAL.....	82
1.1.7.5.	TERAPIAS BIOLÓGICAS	85
1.1.8.	SEGUIMIENTO	87
1.1.8.1.	SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	88
1.1.8.2.	RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	89
2.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	91
3.	OBJETIVOS	92
4.	PACIENTES Y MÉTODO	93
4.1.	TIPO DE ESTUDIO.....	93
4.2.	POBLACIÓN	93
4.3.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	93
4.3.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	93
4.3.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	93
4.4.	VARIABLES	94
4.4.1.	VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.....	94
4.4.2.	VARIABLES CLINICO-DIAGNÓSTICAS.....	95
4.4.3.	VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS	96
4.4.4.	VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS	98
4.4.4.1.	METODOLOGÍA	98
4.4.4.2.	VALORACIÓN DEL PATRÓN DE TINCIÓN	101
4.4.5.	VARIABLES TERAPÉUTICAS.....	103
4.4.6.	VARIABLES DE SEGUIMIENTO	103
4.5.	METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	104
5.	RESULTADOS.....	105
5.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE	105
5.1.1.	VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.....	105
5.1.2.	VARIABLES CLINICO-DIAGNOSTICAS.....	106
5.1.3.	VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS	106
5.1.4.	VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS	108
5.1.5.	VARIABLES TERAPÉUTICAS.....	109

5.1.6.	VARIABLES DE SEGUIMIENTO	110
5.1.6.1.	CURVAS DE SLE Y SG	110
5.2.	ANÁLISIS COMPARATIVO.....	111
5.2.1.	VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.....	111
5.2.2.	VARIABLES CLINICO-DIAGNOSTICAS.....	113
5.2.2.1.	SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA Gammagrafía Tc-99m MIBI CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES	114
5.2.3.	VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS	115
5.2.3.1.	SUBANÁLISIS DE LA RELACION DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS CON LA EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES	117
5.2.3.2.	SUBANÁLISIS DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA DUCTAL ESPECIAL CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE HORMONALES	118
5.2.4.	VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS	119
5.2.4.1	SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE Ki 67 CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES	120
5.2.4.2	SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE p 53 CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES	120
5.2.4.3	SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES	121
5.2.4.4	SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO LUMINAL CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES.....	122
5.2.5	VARIABLES TERAPÉUTICAS.....	123
5.3.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	125
5.4.	ANÁLISIS PRONÓSTICO	126
5.4.1.	CURVAS DE SLE Y SG	127
5.4.2.	SUBANÁLISIS DE LA SLE Y LA SG EN FUNCION DEL ESTADIO TNM	128
5.4.2.1.	CURVAS DE SLE POR ESTADIOS.....	129
5.4.2.2.	CURVAS DE SG POR ESTADIOS.....	131
5.4.3.	SUBANÁLISIS DE LA SLE Y LA SG EN FUNCION DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS.....	133
5.4.3.1.	CURVAS DE SLE SEGÚN EXPRESIÓN DEL RE.....	134
5.4.3.2.	CURVAS DE SG SEGÚN EXPRESIÓN DEL RE.....	135
6.	DISCUSIÓN.....	136
7.	CONCLUSIONES.....	155
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	156

1. INTRODUCCIÓN

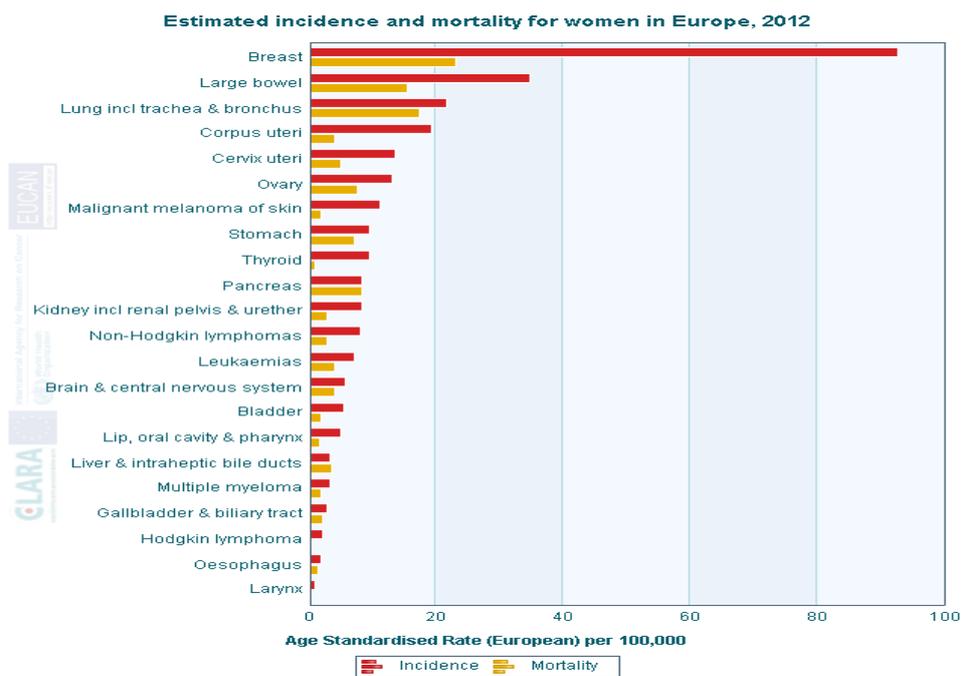
1.1. IMPORTANCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es una de las enfermedades de mayor relevancia en el mundo por su incidencia, prevalencia y mortalidad. Cada año la incidencia del cáncer de mama aumenta en nuestro medio, pero también disminuye su mortalidad, lo cual refleja probablemente los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento. El envejecimiento de la población y la supervivencia cada vez mayor de las enfermas de cáncer de mama han supuesto un aumento significativo del número de pacientes que tienen o han tenido cáncer. Como se expone a continuación, el carcinoma de mama invasivo supone en la actualidad el tumor maligno más frecuente en las mujeres tanto a nivel mundial como europeo y es la primera causa de muerte por enfermedades malignas entre las mujeres en el mundo occidental.

Un reciente estudio¹, utilizando los últimos datos de incidencia proporcionados por los miembros de la Red Europea de Registros de Cáncer (ENCR), la base de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las estimaciones de población de las Naciones Unidas, ha proporcionado una valoración de la incidencia y la mortalidad por cáncer en 40 países de Europa, incluyendo los 27 estados miembros de la Unión Europea. Se calcularon 3,45 millones de nuevos casos de cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanoma), el 53% (1,8 millones) en los hombres y el 47% (1,6 millones) en las mujeres, en Europa en 2012.

Los tipos de cáncer más comunes fueron el cáncer de mama de la mujer (464.000 casos; 13,5% de todos los casos de cáncer), seguido por colorrectal (447.000; 13%), próstata (417.000; 12,1%) y pulmón (410.000; 11,9%). Estos cuatro tipos de cáncer

representan la mitad de la carga global de cáncer en Europa. En las mujeres, el cáncer de mama fue la neoplasia más frecuentemente diagnosticada (28,8% del total). El número total de muertes por cáncer en Europa en 2012 fue de 1,75 millones, de los cuales el 56% (976.000) fueron en los hombres y el 44% (779.000) en las mujeres. Las causas más comunes de muerte por cáncer fueron los cánceres de pulmón (353.000 muertes; 20%), colorrectal (215.000; 12,2%), mama (131.000; 7,5%) y estómago (107.000; 6,1%). El cáncer de mama fue la principal causa de muerte en las mujeres (131.000; 16,8%).



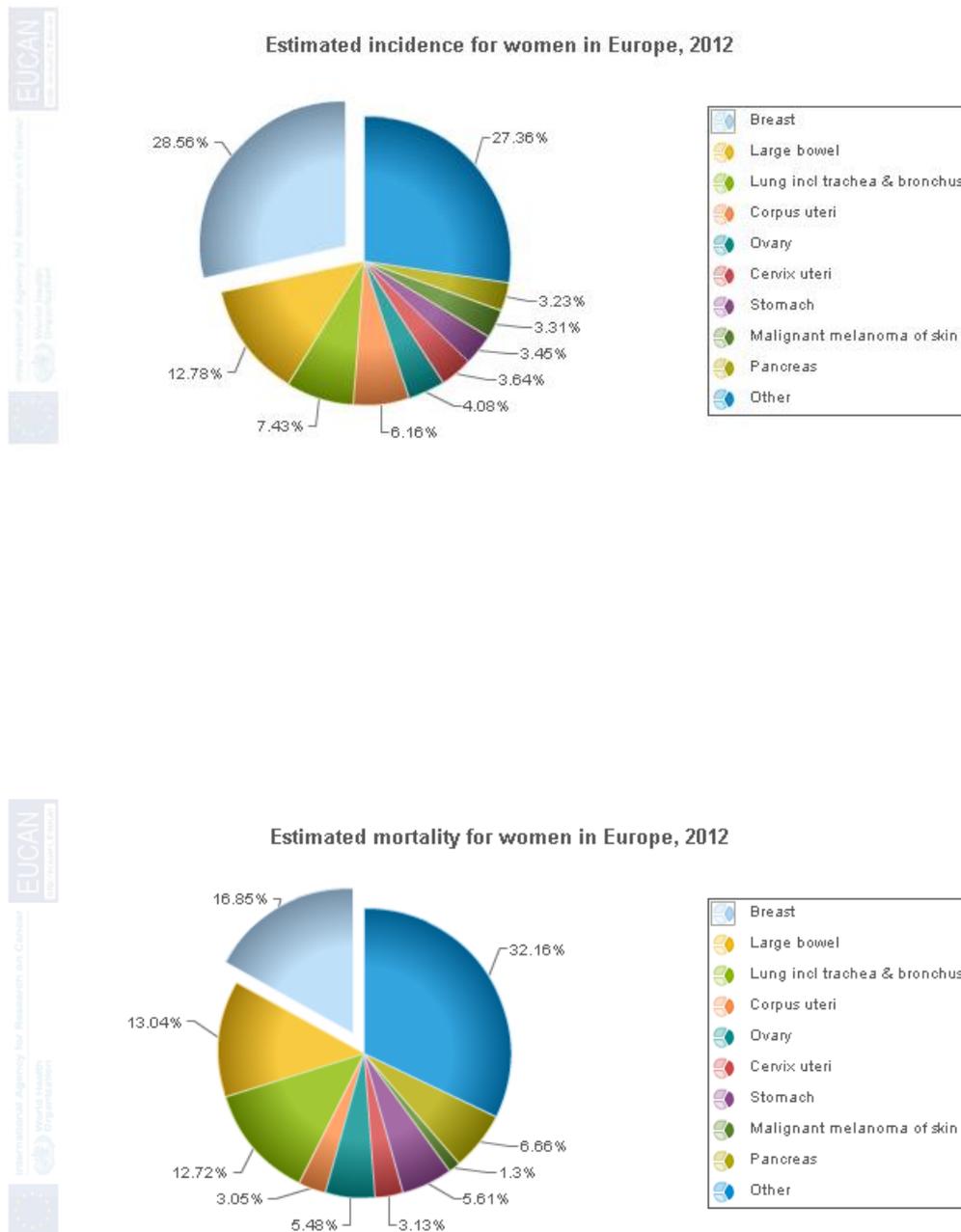
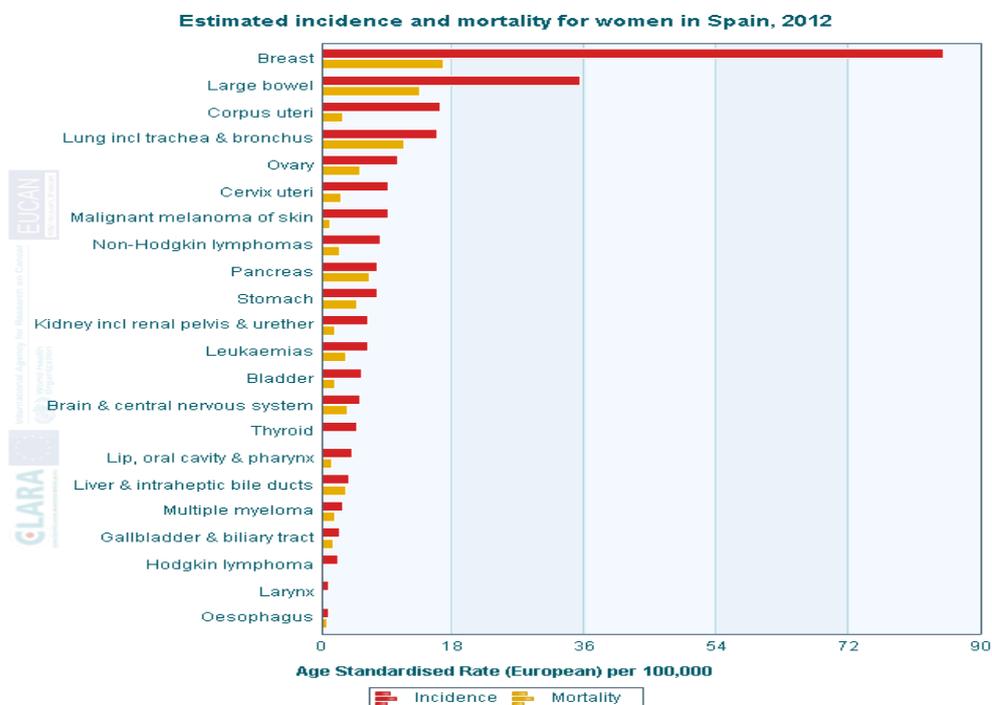


Fig. 1 Gráficas de incidencia y mortalidad en mujeres europeas dependientes de diferentes tipos de cáncer (Fuente: web del Observatorio Europeo de Cáncer (ECO) (<http://eco.iarc.fr>))

En España, según las estimaciones obtenidas en el estudio mencionado¹, el número de nuevos casos de cáncer fue de 215.000 (128.000 hombres y 87.000 mujeres), y 103.000 muertes (64.000 hombres y 39.000 mujeres) en 2012. Los tipos más frecuentes de cáncer fueron el cáncer de colorrectal (32.000 casos; el 14,9% de todos los casos de cáncer), seguido de cáncer de próstata (28.000; 12,9%), el cáncer de pulmón (27.000; 12,3%) y el cáncer de mama (25.000; 11,7%). En las mujeres, el cáncer de mama fue la neoplasia más frecuentemente diagnosticado (28,9% del total). El cáncer de pulmón, con una estimación de 21.000 muertes (20,5% del total) fue la causa más común de muerte por cáncer, seguido del cáncer colorrectal (15.000 muertes; 14,3%) y el cáncer de mama (6.000; 5,9%). El cáncer de mama fue la principal causa de muerte en las mujeres (6.000; 15,5%).



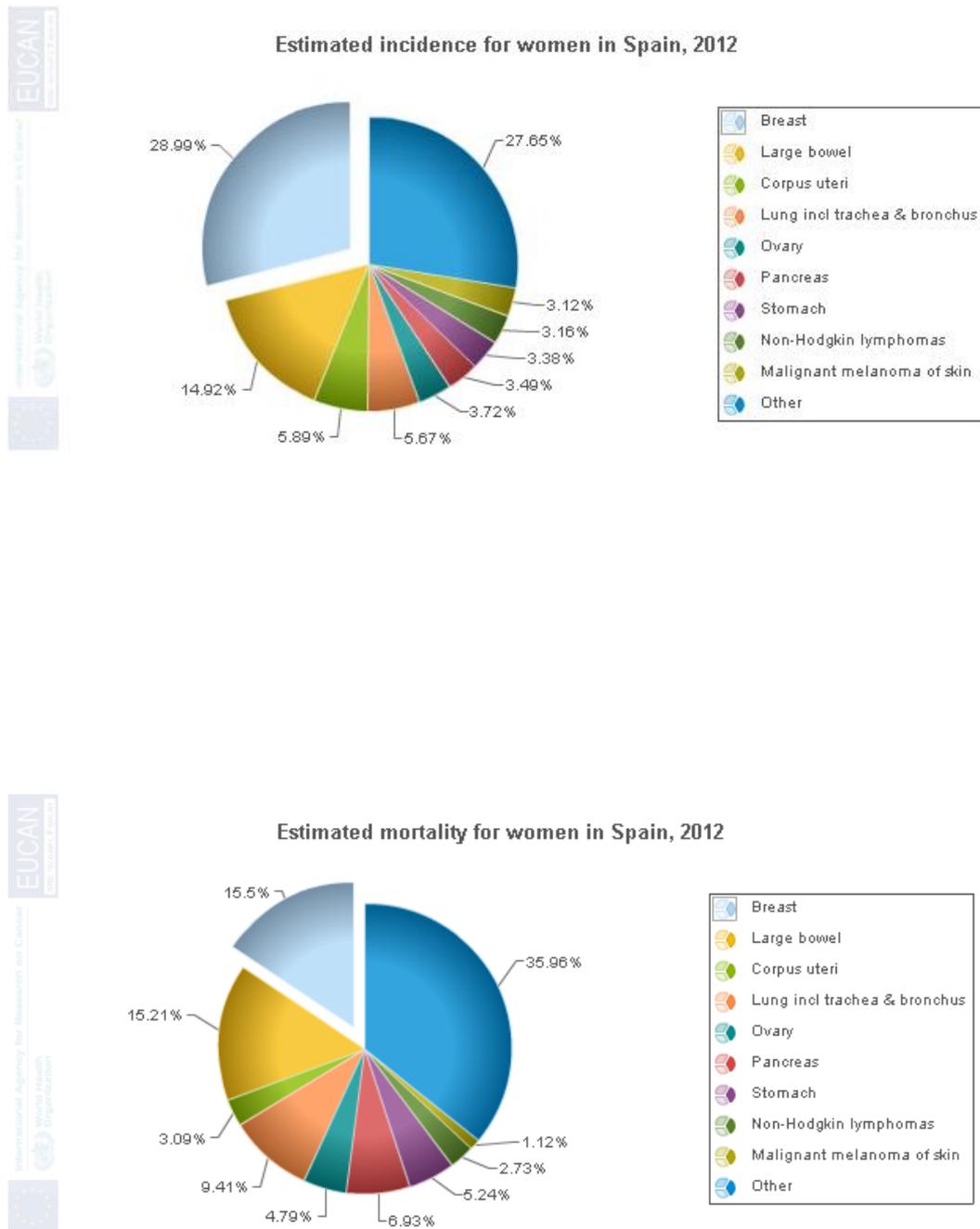


Fig. 2 Graficas de incidencia y mortalidad en mujeres españolas debidas a diferentes tipos de cáncer (Fuente: web del Observatorio Europeo de Cáncer (ECO) (<http://eco.iarc.fr>))

1.1.1. FACTORES DE RIESGO

Aunque en la actualidad la etiología específica del cáncer de mama se desconoce, se han descrito una serie de factores de riesgo asociados a su aparición. No obstante, estos agentes conocidos solo explicarían aproximadamente la mitad de los casos diagnosticados. Muchos de ellos no son modificables, como una historia familiar positiva, e infieren un riesgo muy elevado a las pacientes que los padecen. Otros son modificables, como los relacionados con los estilos de vida, y pueden influir incluso en el pronóstico de la enfermedad. Existe además otro grupo con un riesgo no del todo demostrado respecto a la aparición de un cáncer de mama, como algunos elementos ambientales. Aunque individualmente cada uno de ellos varía poco el riesgo, no son excluyentes y pueden actuar de forma sinérgica².

1.1.1.1. SEXO

El hecho de ser mujer es el principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer de mama. El cáncer de mama es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres. En Estados Unidos, aproximadamente 250.000 mujeres son diagnosticadas al año de cáncer de mama, en comparación con 2.600 casos que se producen anualmente en los hombres³.

1.1.1.2. EDAD

El riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad. A partir de los 50 años, edad en la que comienzan la mayoría de los programas de cribado, se incrementa el riesgo 2,3 veces y va aumentando con la edad, llegando a un riesgo de 6,7 veces cumplidos los 70 años³.

En cuanto al pronóstico, tanto las pacientes más jóvenes como las de edades avanzadas se asocian con un peor pronóstico en comparación con las de edad media. Las pacientes jóvenes, <35 años, presentan con más frecuencia tumores en estadios avanzados, con una mayor proporción de receptores hormonales negativos, y reciben tratamientos más agresivos. Estos datos podrían reflejar una biología tumoral más agresiva en función de la edad, presentando las pacientes <35 años una supervivencia absoluta a 5 años peor (74,7% frente a 88,3% para las mujeres de entre 35 y 69 años)⁴.

Las pacientes de edad avanzada (>65 años) suelen presentar tumores con una biología más favorable, que suelen ser receptores hormonales positivos, lo que les proporciona una elevada sensibilidad al tratamiento hormonal; no es tan frecuente la sobreexpresión de HER-2 y los grados e índices de proliferación suelen ser más bajos. Sin embargo, estas pacientes son más propensas a presentar tumores más grandes y avanzados, explicado en parte porque a esta población más envejecida se le aplica menos actividad de cribado; presentan mayor comorbilidad y reciben un tratamiento menos agresivo, con menor utilización de tratamiento radio y quimioterápico, lo que puede tener un efecto negativo en la supervivencia⁵⁻⁷.

1.1.1.3. RAZA

Se ha objetivado una menor incidencia de cáncer de mama en la población de mujeres afroamericanas en relación a las blancas en Estados Unidos; posiblemente por una menor utilización histórica del cribado poblacional, una edad más precoz del primer parto y una menor aplicación de terapia hormonal sustitutiva (THS) en la raza afroamericana⁸. Sin embargo, las pacientes afroamericanas se diagnostican más frecuentemente en estadios avanzados y reciben menos tratamiento y más tardío, con

una menor utilización de tratamiento adyuvante a la cirugía⁹. Estas disparidades raciales en cuanto al acceso a la atención sanitaria y los estilos de vida, explicarían que la supervivencia sea menor en este grupo racial^{8,9}. No obstante, existen factores genéticos y/o biológicos que pueden contribuir a estas diferencias étnicas. Por ejemplo, el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años y el subtipo triple negativo parece ser más común entre las mujeres afroamericanas que entre las blancas¹⁰.

1.1.1.4. FACTORES DE RIESGO HORMONALES

El cáncer de mama está relacionado con varios factores hormonales como la edad de la menarquia, la paridad y la edad de la menopausia, y existe una relación entre los niveles elevados de estrógenos, y otras hormonas sexuales endógenas, y el riesgo de padecer cáncer de mama, tanto en la mujer premenopáusica como en la postmenopáusica. Key et al.¹¹ realizaron un análisis combinado de los datos recogidos en 9 estudios prospectivos sobre la relación entre los niveles séricos de hormonas sexuales endógenas y cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. El análisis de conjunto, que evaluó la asociación entre el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama con los quintiles de las concentraciones de hormonas, encontró que todas las hormonas estudiadas presentaban una asociación estadísticamente significativa con el aumento en el riesgo de cáncer de mama. El RR de cáncer de mama para las mujeres cuyos niveles de estradiol estaban en el quintil más alto en comparación con las mujeres con niveles de estradiol que estaban en el quintil más bajo fue de 2 (IC 95%: 1,47-2,71). Para las otras hormonas, incluyendo andrógenos, los RR de cáncer de mama para las mujeres cuyos niveles estaban en el quintil más alto en comparación con aquellas cuyos niveles estaban en el quintil más bajo fueron todos cercanos a 2. En la mujer premenopáusica, la medición de las concentraciones de hormonas

endógenas es más compleja debido a sus variaciones cíclicas. En un estudio de casos y controles englobado en el Estudio Nurses' Health II (NHS II)¹², el análisis de los niveles hormonales endógenos de 634 mujeres premenopáusicas que posteriormente fueron diagnosticadas de cáncer de mama, tanto antes como después de la menopausia, mostró que los niveles más altos de estradiol en fase lútea se asociaba positivamente con cánceres con receptor de estrógeno positivo (RE +) o receptor de progesterona positivo (RP +). Los andrógenos se asociaron con un incremento moderado en el riesgo de cáncer de mama en esta población, siendo las asociaciones más fuertes para tumores invasivos y RE + o RP +.

1.1.1.4.1. MENARQUIA Y MENOPAUSIA

La menarquia precoz y la menopausia tardía se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama y se cree que esta asociación es resultante de una exposición más prolongada a los estrógenos durante la vida reproductiva de la mujer. Como señalaron Hsieh et al.¹³ un retraso de 2 años en la menarquia corresponde a una reducción del 10% en el riesgo de cáncer de mama (IC 95%: 6-15%), tanto en la población premenopáusica como en la postmenopáusica. En un estudio prospectivo¹⁴ en el que se analiza la relación de varios marcadores de crecimiento de la infancia y la maduración sexual con el cáncer de mama, se vio que el aumento de la edad de la menarquia se asocia inversamente con el riesgo de cáncer de mama, tanto para los que expresan receptores hormonales como los que no los expresan. Así, las mujeres con menarquia ≥ 15 años tenían menos riesgo de desarrollar cánceres de mama RE+/RP+ que las mujeres con una menarquia antes de los 13 años (hazard ratio [HR]= 0,76; IC 95%: 0,68-0,85) y un 16% menos de riesgo de desarrollar tumores con RE-/RP-.

La edad de la menopausia ha demostrado ser un factor de riesgo de cáncer de mama; por cada año que se retrasa la menopausia, el riesgo de cáncer de mama aumenta aproximadamente un 3%¹⁵. Además, el tipo de menopausia, natural o inducida, es un determinante importante del riesgo de cáncer de mama. La ooforectomía bilateral se asocia a una reducción del 50% en el riesgo de cáncer de mama¹⁵.

1.1.1.4.2. TRATAMIENTOS HORMONALES: ANTICONCEPTIVOS ORALES (ACO) Y TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

El uso de la THS se ha demostrado que es un factor de riesgo para el cáncer de mama en muchos estudios epidemiológicos. No obstante, la duración del mismo y el tipo de THS (estrógenos frente a estrógenos más gestágenos) son factores que modulan este riesgo. Un análisis combinado de los datos de 50 estudios¹⁶, incluyendo más de 50.000 casos de cáncer de mama, indica que el riesgo de cáncer de mama aumenta significativamente en un 2,3% por cada año de uso. Según los resultados obtenidos en este estudio, las mujeres que utilizaron THS menos de 5 años tenía un RR de padecer cáncer de mama de 1,023 (IC 95%: 1,011-1,036) por cada año de uso; el RR fue de 1,35 (IC 95%: 1,21-1,49) para las mujeres que habían usado THS durante 5 años o más. Este aumento es comparable con el efecto que tiene sobre el cáncer de mama el retraso de la edad de la menopausia, ya que entre las no usuarias de THS, el RR de cáncer de mama aumenta en 1,028 (IC 95%: 1,021-1,034) para cada año que se atrasa la menopausia.

En otro estudio en el que se evalúa el riesgo acumulado de cáncer de mama de los factores reproductivos a los 70 años¹⁵, se vio que las mujeres con menopausia natural, que no usaron THS, mostraron un aumento anual del 2,6% en comparación con las mujeres que utilizan estrógenos solos, con un incremento anual del 7,7%, y las

mujeres que utilizan estrógenos y gestágenos, que tuvieron un incremento del 13% por año de uso. El aumento de riesgo por la adición de gestágenos a la THS se relaciona con su capacidad para aumentar la tasa de proliferación celular.

En relación al uso de ACO, los estudios epidemiológicos disponibles son contradictorios. En general, no han demostrado una asociación clara entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama, presentando un RR en torno al 1 en la mayoría de grandes estudios poblacionales¹⁷⁻²⁰.

1.1.1.5. HISTORIA REPRODUCTIVA

La paridad se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama que varía según la edad del primer parto. El estudio de Rosner et al.²¹ utilizó una muestra de 91.523 mujeres del Estudio Nurses'Health (NHS) que se siguieron 14 años con una incidencia de cáncer de mama de 2.341 casos. Encontraron una relación entre la edad del primer parto y los siguientes y el riesgo de cáncer de mama a largo plazo. La incidencia de cáncer de mama para las mujeres que habían tenido hijos fue mayor que para las nulíparas durante 20-30 años después del primer nacimiento. Sin embargo, la incidencia acumulada hasta los 70 años fue aproximadamente un 20% menor y un 10% inferior para las mujeres que habían tenido hijos, frente a las nulíparas si su primer nacimiento fue a los 20 años o los 25 años, respectivamente. El riesgo de una mujer nulípara fue similar a la de una mujer con un primer parto a término a los 35 años. Los autores también observaron una incidencia significativamente menor después de cada nacimiento adicional, así como después de la menopausia para las mujeres de la misma edad.

En un estudio de casos y controles realizado hace unos años en Italia²², que incluyó a mujeres menores de 50 años con 2 ó más hijos, se evidenció un RR de cáncer de

mama de 2,66 en las mujeres que habían dado a luz en los 3 años anteriores en comparación con las mujeres cuyo último parto había ocurrido hacía 10 o más años. El RR disminuyó lentamente en las mujeres que habían dado a luz de 3 a 10 años antes. Estos datos proporcionan evidencia de que un parto a término es seguido por un aumento transitorio en el riesgo de cáncer de mama, lo que enmascara la protección a largo plazo del embarazo a una edad temprana.

1.1.1.5.1. LACTANCIA MATERNA

Existen muchos estudios epidemiológicos con resultados que apoyan un efecto protector de la lactancia materna en el cáncer de mama. Un gran análisis combinado²³ que incluía los datos individuales de 47 estudios epidemiológicos (50.302 mujeres con cáncer de mama invasivo y 96.973 controles) estimaba que por cada 12 meses de lactancia materna, hubo una reducción del 4,3 % en el RR de cáncer de mama.

Se encontró una asociación inversa entre haber amamantado alguna vez y la incidencia de cáncer de mama antes de la menopausia en un gran estudio prospectivo de cohortes²⁴ de una muestra de mujeres que habían tenido hijos y pertenecían al NHS II. Esta asociación fue más significativa para aquellas mujeres con antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama (HR=0,4; IC 95%: 0,22-0,75).

Otro meta-análisis²⁵ más reciente mostró que la lactancia materna presentaba una fuerte asociación inversa con el cáncer de mama triple negativo (OR=0,78; IC 95%: 0,66-0,91), que es más común en las mujeres más jóvenes y generalmente tiene un peor pronóstico que otros subtipos de cáncer de mama.

Se propone que el mecanismo del efecto protector de la lactancia materna consiste en retrasar el restablecimiento de la menstruación. Esto podría reducir el riesgo de cáncer de mama debido a que se puede correlacionar positivamente con el número

acumulado de ciclos ovulatorios, ya que la actividad mitótica se ve reforzada en la fase lútea del ciclo menstrual²⁶. Otro mecanismo posible es el aumento de la proporción de células diferenciadas en la mama, ya que la lactancia y el embarazo aumentan la proporción de células diferenciadas en la glándula mamaria²⁷. También se ha sugerido que la lactancia podría reducir el riesgo de cáncer de mama mediante el drenaje temporal de potenciales carcinógenos químicos por los conductos durante la lactancia y, por último, la hormona oxitocina, que provoca la contracción de las células mioepiteliales como una respuesta a la succión, se ha publicado que inhibe la proliferación celular y el crecimiento tumoral en modelos animales²⁸.

1.1.1.6. ESTILOS DE VIDA

1.1.1.6.1. ACTIVIDAD FÍSICA

Existe una evidencia creciente de que el aumento de la actividad física se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama. La reducción de riesgo asociado a la actividad física es independiente del IMC y el estado menopáusico; y una duración más larga del ejercicio proporciona mayor beneficio²⁹. Las mujeres que caminan a paso ligero 1,25-2,5 horas semanales tienen un 18% menos de riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres inactivas³⁰.

En el estudio de Bardia et al.³¹, que presenta resultados actualizados del Iowa Women's Health Study, se analiza la relación entre la actividad física y la incidencia de cáncer de mama en función de la expresión de receptores hormonales del tumor. Tras más de 18 años de seguimiento de una cohorte de más de 40.000 mujeres postmenopáusicas, se evidenció que altos niveles de actividad física se asociaron inversamente con la aparición del cáncer de mama (RR= 0,86; IC 95%: 0,78-0,96).

Esta relación inversa se mantuvo al subdividir en grupos en función de la expresión hormonal del tumor, siendo más marcada para los tumores RE+/RP- (RR=0,67; IC 95%: 0,47-0,96).

Existen menos estudios publicados en mujeres premenopáusicas, pero un estudio prospectivo de una cohorte de mujeres del NHS II³², vio que, tras 6 años de seguimiento, las mujeres con una actividad física promedio durante su vida equivalente a correr 3,25h/semana o caminar 13h/semana, tenían un riesgo 23% menor de cáncer de mama antes de la menopausia (RR= 0,77; IC 95%: 0,64-0,93) que las mujeres que desarrollaban una menor actividad. Las mujeres que presentaban una mayor actividad física durante las edades de 12-22 años obtuvieron una mayor fuerza en la asociación.

La actividad física puede reducir el riesgo de cáncer de mama a través de varios mecanismos, como es la reducción de la producción o la biodisponibilidad de las hormonas endógenas tales como estrógeno, insulina, y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), que pueden actuar como mitógenos³².

1.1.1.6.2. OBESIDAD

La obesidad (que se define como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²) se asocia con un aumento general de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama asociado al IMC parece depender del estado menopáusico, con un IMC superior asociado con un menor riesgo en mujeres premenopáusicas y un mayor riesgo en posmenopáusicas^{33,34}.

El aumento de peso durante la vida adulta, específicamente desde la menopausia, aumenta el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas, mientras que la pérdida de peso después de la menopausia se asocia con un menor riesgo de

cáncer de mama³⁵. Las mujeres con IMC > 30 tienen un 31% de riesgo en comparación con las mujeres con IMC <25³³.

En un estudio de cohortes prospectivo del NHS³⁵ se vio que las mujeres que nunca habían usado THS, que perdieron 10kg o más desde la menopausia, y que mantuvieron la reducción del peso, tenían un riesgo menor que aquellas que mantuvieron el peso desde la menopausia (RR= 0,43; IC 95%: 0,21-0,86).

La asociación entre un mayor IMC y el riesgo de cáncer de mama después de la menopausia puede ser explicada por las altas concentraciones de estrógenos endógenos derivados de la aromatización de los andrógenos en los depósitos de grasa periférica y la disminución de los niveles de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG)³³. La reducción de peso en las mujeres posmenopáusicas disminuye los niveles de estrógenos circulantes y aumenta los niveles de SHBG³⁵.

A diferencia de las mujeres posmenopáusicas, un mayor IMC se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas. En el análisis agrupado de 7 estudios de cohortes prospectivos³⁴, las mujeres premenopáusicas con un IMC ≥ 31 kg/m² fueron un 46% menos propensas a desarrollar cáncer de mama que aquellas con un IMC <21 kg/m² (RR=0,54; IC 95%: 0,34-0,85). La explicación de este hallazgo no está clara, pero una de las hipótesis barajadas es que las mujeres premenopáusicas con sobrepeso tienden a tener ciclos menstruales más irregulares y aumento de las tasas de infertilidad por anovulación, lo que sugiere un menor número de ciclos ovulatorios y una menor exposición acumulativa a los estrógenos y la progesterona lo que puede reducir el riesgo^{33,34}.

1.1.1.6.3. TABAQUISMO

Aunque los resultados publicados sobre la relación entre el tabaco y el cáncer de

mama siguen siendo controvertidos, varios estudios sugieren que existe un aumento del riesgo de cáncer de mama en las fumadoras. Los resultados más consistentes se describen en mujeres con un inicio precoz, sobre todo antes del primer parto, con mayor duración o mayor cantidad en el consumo de tabaco^{36,37}. En un meta-análisis de 27 estudios observacionales prospectivos³⁶, el riesgo de cáncer de mama fue mayor entre las mujeres con antecedentes de tabaquismo (RR=1,10; IC 95%: 1,02-1,14).

1.1.1.6.4. DIETA Y CONSUMO DE ALCOHOL

Los factores dietéticos han sido ampliamente estudiados como componentes modificables de los estilos de vida que podrían influir en el desarrollo del cáncer de mama. La evidencia epidemiológica sobre el efecto específico de la dieta sigue siendo limitada, y la única evidencia consistente se relaciona con un mayor riesgo en mujeres con alto consumo de alcohol³⁸.

El consumo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama. En comparación con las mujeres abstemias, el RR de cáncer de mama fue de 1,32 (IC 95%: 1,19-1,45, $p < 0,00001$) para una ingesta de 35-44 gramos por día de alcohol, y de 1,46 (IC 95%: 1,33-1,61, $p < 0,00001$) para ≥ 45 g por día de alcohol. El RR de cáncer de mama aumentó en un 7,1% (IC 95%: 5,5-8,7%; $p < 0,00001$) por cada 10 g adicionales por día, es decir, para cada unidad adicional o bebida de alcohol consumido diariamente³⁹. Más recientemente, en un metaanálisis⁴⁰ que analiza la relación de un consumo moderado de alcohol (1 bebida/día) con la aparición de diferentes tipos de cáncer, se vio que el consumo moderado de alcohol se asocia a un aumento de riesgo para cáncer de mama (RR= 1,05; IC 95%: 1,02-1,08). Los autores concluyen que el alcohol, incluso a dosis bajas, aumenta el riesgo de cáncer de mama.

El patrón de dieta mediterránea ha atraído la atención ya que, históricamente, las

tasas de cáncer de mama han sido más bajas en los países mediterráneos que en los países del Norte o Europa Central o los Estados Unidos. Una dieta mediterránea se caracteriza por la abundancia de alimentos vegetales, pescado y aceite de oliva, siendo rica en grasas monoinsaturadas y baja en grasas saturadas, haciendo que los tejidos sean menos susceptibles al daño oxidativo⁴¹.

El ensayo multicéntrico aleatorizado PREDIMED³⁸, incluyó a más de 4.000 mujeres divididas en 3 brazos, una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, una dieta mediterránea suplementada con frutos secos y una dieta control baja en grasas. En comparación con el grupo control, con una mediana de seguimiento de 4,8 años, las mujeres que consumían una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra experimentaron una tasa de cáncer de mama más baja (HR=0,32; IC 95%: 0,13-0,79) que las mujeres que consumían una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (HR=0,59, IC 95%: 0,26-1,35). Este estudio concluye que existe un efecto beneficioso de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra en la prevención primaria del cáncer de mama.

La soja y otros fitoestrógenos son sustancias naturales con una estructura química similar al 17-beta estradiol, pero con un potencial estrogénico débil. Un mecanismo posible por el que las isoflavonas de soja pueden influir en evitar el desarrollo del cáncer de mama es a través de su afinidad y competencia con los estrógenos endógenos en su unión a los receptores de estrógeno. También se ha sugerido que las isoflavonas de la soja pueden influir en el riesgo de cáncer de mama a través de su actividad anti-proliferativa, anti-angiogénica, anti-oxidante y las propiedades anti-inflamatorias⁴². Existe una evidencia limitada de que las dietas ricas en soja en las mujeres occidentales pueden prevenir el cáncer de mama. En 2008 un meta-análisis de 8 estudios⁴² evaluó el impacto de la ingesta de soja y el riesgo de cáncer de mama. Entre las mujeres asiáticas, una mayor ingesta de isoflavonas (≥ 20 mg al día) se

asoció con una reducción del 29% en el riesgo de cáncer de mama, mientras que entre las occidentales, no hubo asociación con el consumo de soja. Sin embargo, el mayor nivel de consumo de soja en el grupo de occidentales, era sólo de 0,8 mg al día, lo que podría no ser suficiente para observar el efecto.

Los estudios relativos al consumo de frutas y verduras y el riesgo de cáncer de mama no son concluyentes. Un análisis conjunto reciente de 20 estudios prospectivos⁴³ mostró una asociación inversa entre la ingesta de vegetales y los tumores con RE-, pero no con tumores RE+ o el cáncer de mama en general. Otro estudio basado en la cohorte del NHS II⁴⁴, informó que un elevado consumo de frutas y verduras ricas en alfa-carotenos se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama antes de la menopausia (OR= 0,82; IC 95%: 0,70-0,96). Además, un análisis conjunto de 8 estudios prospectivos⁴⁵ encontró que el aumento de los niveles circulantes de carotenoides se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama, fundamentalmente para los tumores RE-. Los resultados hasta la fecha sobre la relación entre el consumo de vegetales y su posible efecto protector frente al cáncer de mama son aún limitados. No obstante, varios estudios han documentado una relación inversa entre el consumo de frutas y verduras, fundamentalmente las ricas en carotenoides, y los tumores RE-⁴³⁻⁴⁵.

La asociación entre el consumo de grasas y el riesgo de cáncer de mama no se ha establecido claramente. Por un lado, estudios como el metaanálisis de Boyd et al.⁴⁶ establecen que las estimaciones combinadas de riesgo para el consumo de grasa total (RR=1,13; IC 95%: 1,3-1,25) y saturada (RR=1,19; IC 95%: 1,06-1,35), y la ingesta de carne (RR=1,17; IC 95%: 1,6-1,29), muestran una asociación con un mayor riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, en otros trabajos, como el estudio controlado y aleatorizado del Women's Health Initiative⁴⁷ en mujeres postmenopausicas, el brazo de mujeres donde se incidió en una modificación de la dieta con reducción del

consumo de grasa y promoción de la ingesta de frutas y verduras, no tuvo una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama (HR=0,91, IC 95%: 0,83-1,01). Posteriormente, en un meta-análisis y revisión de estudios de cohortes⁴⁸ tampoco encontraron asociación significativa entre el consumo de grasa animal y el riesgo de cáncer de mama (RR= 1,03, IC 95%: 0,76-1,40).

1.1.1.7. ANTECEDENTES FAMILIARES

El riesgo de desarrollar cáncer de mama de una mujer es mayor si tiene antecedentes familiares de primer grado de la enfermedad. El Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer⁴⁹ realizó una revisión de 52 estudios epidemiológicos de mujeres con cáncer de mama con datos de más de 50.000 mujeres con cáncer de mama y 100.000 controles. A partir de sus resultados concluyeron que una mujer tiene casi el doble de riesgo de cáncer de mama si tiene un familiar de primer grado afecto y casi el triple si tiene dos familiares de primer grado afectados. No obstante, la mayor parte de los casos de cáncer de mama son esporádicos, un 10-20% corresponden a agregaciones familiares genéticamente inespecíficas y sólo el 5-10% de los casos son hereditarios, principalmente debidos a mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2^{49,50}.

Las mutaciones en los genes BRCA suelen ser muy penetrantes, con varias generaciones de mujeres afectas, y se heredan de forma autosómica dominante. En algunas familias, el cáncer de mama se acompaña con casos de cáncer de ovario y con menos frecuencia de próstata y de páncreas. Estas mutaciones dan lugar a tumores que se diagnostican frecuentemente en mujeres jóvenes, de menos de 40 años, sobre todo si son de etnia judía Ashkenazi⁵¹. En un estudio de mujeres jóvenes⁵², menores de 41 años, y diagnosticadas de cáncer de mama se objetivó que

casi la mitad tenían algún antecedente familiar de cáncer de mama o de ovario, y que el 9% de los casos de cáncer de mama de aparición temprana se asociaban con una mutación germinal en el gen BRCA1 o BRCA2. Los portadores de mutaciones fueron más frecuentes entre las mujeres jóvenes, las mujeres con al menos un familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama o de ovario, y las mujeres con cáncer de mama bilateral. En la práctica clínica, las portadoras de mutaciones en el BRCA1 se estima que tienen una probabilidad del 57% de desarrollar cáncer de mama y un 40% de posibilidades de desarrollar cáncer de ovario a los 70 años, mientras que las portadoras de mutaciones en el BRCA2 tienen una probabilidad del 49% de cáncer de mama y una 18% de probabilidad de cáncer de ovario⁵³.

1.1.1.8. ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGÍA MAMARIA

1.1.1.8.1. ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA

Dentro de las enfermedades benignas de la mama se incluye un amplio espectro de entidades patológicas derivadas de los diferentes componentes de la mama (epitelial, lobulillar, estromal, adiposo, o vascular). Muchas de estas lesiones se consideran factor de riesgo para el cáncer de mama⁵⁴. Su clasificación las divide en lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipias y lesiones proliferativas con atipias histológicas, siendo este último grupo el que presenta un mayor aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro^{55,56}. Las lesiones no proliferativa incluyen quistes complicados, metaplasia apocrina, hiperplasia ductal leve, así como ectasia ductal, adenosis no esclerosante, y fibrosis periductal. Las lesiones proliferativas sin atipia incluyen hiperplasia ductal florida moderada o del tipo usual, adenosis

esclerosante, cicatrices radiales y papiloma intraductal o papilomatosis. Las lesiones proliferativas con atipia incluyen la hiperplasia ductal atípica y la hiperplasia lobulillar atípica. Estas lesiones se deben considerar marcadores de riesgo, en lugar de premalignas, porque las neoplasias que se desarrollan posteriormente no están necesariamente en la zona de la atipia, y pueden ocurrir en la mama contralateral⁵⁷.

En cuanto a los datos más recientes, en un estudio retrospectivo⁵⁵ de más de 9.000 paciente con lesiones benignas, con un seguimiento medio de 15 años, se vio que esta cohorte tenía un RR de 1,56 de desarrollar cáncer de mama en el futuro. Cuando se hizo el análisis por grupos, las paciente con lesiones proliferativas con atipias, presentaban un RR de 4,24, mientras que las pacientes con lesiones proliferativas sin atipias tenían un RR de 1,88 y las que presentaban lesiones no proliferativas tenían un RR de 1,27. Además se vio que la historia familiar era un factor de riesgo independiente de los hallazgos histológicos. En el estudio de Collins et al.⁵⁸ de casos y controles incluido en las cohortes del NHS y NHS II, la OR para cáncer de mama entre todas las mujeres con lesiones proliferativas con atipia fue de 4,1. Sin embargo, entre las mujeres premenopáusicas, el riesgo de cáncer de mama fue mayor para las mujeres con hiperplasia lobulillar atípica (OR= 7,3; IC 95%: 3,8-14,2) que para las mujeres con hiperplasia ductal atípica (OR= 3,1; IC 95%: 2-4,8). Más recientemente, en un estudio de cohortes retrospectivo español⁵⁶, el RR de desarrollar cáncer de mama después del diagnóstico de enfermedad benigna de mama fue de 2,51, en sintonía con los datos de las series comentadas. El riesgo fue mayor en las mujeres con enfermedad proliferativa con atipia (RR= 4,56) seguido por aquellos con enfermedad proliferativa sin atipia (RR= 3,58). También las mujeres con enfermedad no proliferativa presentaban un riesgo mayor de cáncer de mama (RR= 2,23) en este trabajo.

1.1.1.8.2. ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA

Las mujeres que han padecido un cáncer de mama, ya sea un carcinoma infiltrante o carcinoma in situ, tiene un riesgo aumentado para desarrollar un nuevo cáncer en la misma mama o en la contralateral. Un estudio de 2010⁵⁹, que incluyó a casi 340.000 mujeres con cáncer de mama primario, encontró que la incidencia de cáncer de mama contralateral invasivo fue del 4% durante un seguimiento medio de 7,5 años. El riesgo de un segundo cáncer contralateral varió en función de la edad al diagnóstico y del estado del RE del cáncer primario. En las mujeres menores de 30 años al diagnóstico el riesgo de un cáncer contralateral fue mayor en comparación con las de mayor edad tanto en el grupo de RE+ como en RE-. Además, se objetivó una tendencia a la disminución del riesgo en los últimos años en el grupo de RE+ que, probablemente, esté en relación con un mayor uso de la terapia hormonal adyuvante. Estos resultados no se alteraron con la inclusión de casos de carcinoma ductal in situ.

1.1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los países con programa de cribado de cáncer de mama establecido, la mayoría de pacientes son diagnosticadas tras una mamografía anormal. Sin embargo, hasta un 15% de mujeres son diagnosticadas por la presencia de una masa palpable en la mama que no es detectada en una mamografía (enfermedad mamográfica oculta), y otro 30% se presenta como una masa en la mama en el intervalo entre dos mamografías (cánceres de intervalo)⁶⁰. Además, las mujeres que no tienen acceso a las mamografías de detección y las menores de 40 años, que no son sometidas a mamografías de cribado, pueden debutar con una masa mamaria o axilar con o sin cambios en la piel⁶¹.

1.1.2.1. MASA PALPABLE

La incidencia de la presentación clínica de una masa palpable en la mama es variable. En algunos casos son detectadas por la propia paciente en la autoexploración mamaria, mientras que en otros casos se identifican en una exploración clínica mamaria de rutina o por otro motivo, como puede ser en la evaluación de casos de mastalgia o telorrea. Las características clásicas en la exploración clínica de una lesión maligna incluyen una lesión dura, inmóvil, única dominante, con bordes irregulares. Sin embargo, estas características no pueden distinguir de forma fiable una lesión benigna de un tumor maligno, por lo que ante una masa palpable sospechosa es necesario completar el estudio con pruebas radiológicas (mamografía y/o ecografía) y, habitualmente, biopsia de la masa por punción⁶².

El estudio de Van Dam et al.⁶³ de 1988, en el que se evaluaba la utilidad y las limitaciones de la exploración física y las pruebas diagnósticas en el diagnóstico de una masa palpable sólida en la mama, comunicó que la sensibilidad de la exploración física, mamografía, ecografía y termografía fue de 0,88, 0,94, 0,78, y 0,49 respectivamente. El estudio combinado de ellas presentó una sensibilidad de 0,97. Los autores recalcan la importancia que sigue teniendo el examen físico en el diagnóstico del cáncer de mama palpable.

1.1.2.2. LESIONES NO PALPABLES

Las lesiones no palpables de la mama son aquellas no detectables mediante la exploración clínica, ni por parte de la paciente ni del médico, y que sí se detectan en mamografías rutinarias, de revisión o de campañas de detección precoz de cáncer de mama⁶⁴.

En los países con los programas de cribado de cáncer de mama establecidos, ha

habido un aumento de la incidencia de cáncer de mama en los últimos años, debido en gran parte, al diagnóstico de casos con ganglios negativos en mujeres mayores de 50 años. Actualmente sigue siendo un tema de debate frecuente el impacto de la mamografía en el aumento de la detección de tumores de bajo riesgo. Si la mayor parte del aumento de la incidencia es a costa de tumores con bajo potencial maligno, y si esos tipos de cáncer se pueden identificar de forma fiable mediante cribado mamográfico, se podría conseguir reducir notablemente el sobretratamiento de estas pacientes⁶⁰.

En un estudio holandés⁶⁰ en el que se compararon 2 cohortes de pacientes separadas en diferentes periodos de tiempo: la cohorte 1 de 1984-1992, periodo en el que la mamografía de base poblacional no se ofrecía de rutina, y la cohorte 2 de 2004-2006, periodo con un programa de cribado mamográfico bien establecido. Se evaluó la relación entre la proporción de tumores con riesgo bajo y ultrabajo en las dos cohortes y según la edad al diagnóstico de la paciente. Para determinar el grupo de tumores de bajo riesgo se tuvo en cuenta el tamaño tumoral, el grado histológico, la expresión de receptores hormonales y los resultados de la firma pronóstica de 70 genes (actualmente comercializado como MammaPrint™). Se vio que con independencia de la cohorte a la que pertenecieran, las pacientes con mayor edad al diagnóstico presentaban tumores de mejor pronóstico. En el grupo de mujeres de 49-60 años, la proporción de tumores con riesgo bajo era superior en la cohorte 2 (58%) que en la cohorte 1 (40,6%). Lo mismo ocurría con los tumores de riesgo ultrabajo (cohorte 2: 30%, cohorte 1: 10%). Sin embargo, en el grupo de mujeres menores de 40 años, no había diferencias en el pronóstico del tumor en función de la cohorte a la que perteneciesen (Cohorte 1: 25%, cohorte 2: 30%). Con estos resultados se concluye que, a mayor implementación de los programas de cribado, mayor proporción de casos con buen pronóstico en la franja de edad del cribado.

1.1.2.3. CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO Y CARCINOMA INFLAMATORIO

El cáncer de mama localmente avanzado se presenta frecuentemente como una masa, que puede estar fija a la pared torácica o la piel, y que puede estar asociada con ganglios linfáticos axilares fijos⁶⁵. El carcinoma inflamatorio de la mama es una entidad clínico-patológica poco frecuente, caracterizada por afectar a mujeres más jóvenes que el carcinoma localmente avanzado, con una rápida progresión y un comportamiento agresivo. Las pacientes con cáncer de mama inflamatorio típicamente presentan signos cutáneos como eritema, edema, aumento de temperatura, engrosamiento o piel de naranja, y pueden no manifestar una masa palpable evidente. En otros casos, se presentan como mastalgia, como picazón en el pecho o un rápido crecimiento de la mama. Aunque no es una característica principal del carcinoma inflamatorio, puede presentar afectación del pezón en forma de aplanamiento, eritema, costras, formación de ampollas o retracción. La ulceración de la mama generalmente no ocurre en el carcinoma inflamatorio y es más bien indicativa de un cáncer de mama localmente avanzado y descuidado^{66,67}.

Al diagnóstico, casi todas las mujeres con carcinoma inflamatorio tienen afectación ganglionar y alrededor de un tercio tienen enfermedad a distancia^{66,67}. En el carcinoma inflamatorio tiende a tener una mayor preponderancia las metástasis viscerales en comparación con otras formas de cáncer de mama, debido a la diseminación hematógena temprana y más agresiva⁶⁸.

En un estudio retrospectivo multicéntrico⁶⁶ donde se siguieron a 673 pacientes con carcinoma inflamatorio, el 29% presentaban metástasis a distancia al diagnóstico. De las 478 pacientes con estadio III al diagnóstico, 203 paciente presentaron recidiva a distancia durante el seguimiento, siendo la localización más frecuente el hueso (28%) seguida del SNC, pulmón e hígado (21% cada una). Se vio además, que las pacientes

con tumores HER2 + y triple negativo eran las que tenían una mayor tasa de recidiva en el SNC ($p=0,001$).

1.1.2.4. ENFERMEDAD METASTÁSICA

Entre un 1-10% de las pacientes recién diagnosticadas presentan afectación metastásica a distancia⁶⁹. Los síntomas del cáncer de mama metastásico dependen de los órganos implicados, siendo los lugares más comunes de afectación el hueso (causa frecuentemente dolor de espalda o en las piernas), el hígado (dolor abdominal, náuseas, ictericia), y los pulmones (disnea o tos)⁶¹.

1.1.3. DIAGNOSTICO RADIOLOGICO

1.1.3.1. MAMOGRAFÍA

En la mayoría de casos de cáncer de mama existen asociados hallazgos mamográficos anormales. En el Proyecto de Demostración de Detección de Cáncer (BCDDP)⁷⁰ que se inició en 1973 en EEUU, donde participaron 275.401 voluntarias, menos del 10% de los cánceres se detectaron únicamente por examen físico y más del 90% se identificaron mamográficamente. Cuando se evidencian anormalidades en la mamografía de cribado, se pueden utilizar proyecciones adicionales o un estudio ecográfico para una mejor caracterización de la imagen radiológica⁷⁰.

Cuando se compara la mamografía diagnóstica, en mujeres con signos y síntomas que pueden hacer sospechar un cáncer de mama, respecto a la mamografía de cribado de base poblacional, se evidencia que la mamografía de diagnóstico se asocia con una mayor sensibilidad pero menor especificidad en comparación con la mamografía de cribado⁷¹. En un estudio prospectivo⁷¹ en el que se evaluó el rendimiento de la

mamografía diagnóstica en mujeres con signos y síntomas de cáncer de mama, se revisaron 41.427 mamografías y el 15,2% presentaban hallazgos anormales. En este estudio se vio que una mayor densidad de mama y un examen mamográfico anterior parecían empobrecer el rendimiento de la mamografía.

1.1.3.2. ECOGRAFÍA

La ecografía mamaria, junto con la mamografía, forman parte del estudio básico radiológico inicial de una lesión mamaria. La ecografía es útil para caracterizar mejor una masa o una distorsión de la arquitectura mamográficamente detectada, determinar su naturaleza sólida o quística, o para caracterizar una lesión palpable detectada en el examen físico pero sin una traducción mamográfica evidente. Flobbe et al.⁷² estudiaron el valor diagnóstico de la ecografía como complemento de la mamografía y el examen clínico en el diagnóstico de cáncer de mama en 2.020 pacientes (470 con una masa palpable). Vieron que el rendimiento diagnóstico mejoró significativamente con la adición de la ecografía, detectando 8 tumores adicionales, y descartando 332 lesiones sospechosas de malignidad con el examen clínico y mamográfico. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos para el examen clínico más mamografía más ecografía fueron 96,9%, 94,8%, 39,2% y 99,9 % respectivamente, mientras que los valores correspondientes para examen clínico más mamografías fueron 91,5%, 87%, 19,7% y 99,7%, respectivamente. Los autores concluyen que la aplicación sistemática de la ecografía mamaria mejoró el rendimiento diagnóstico global.

La ecografía es útil en la evaluación de la extensión local del cáncer de mama ya que, en ocasiones, puede detectar tumores adicionales en la misma mama (cáncer de mama multifocal o multicéntrico) o en la contralateral. En un estudio coreano de 2002⁷³, que evalúa la eficacia de la ecografía de mama bilateral preoperatoria en la

detección de lesiones multifocales, multicéntricas y tumores contralaterales, y su efecto en las indicaciones terapéuticas, se informa de un aumento del 14% en la detección de lesiones adicionales en la misma mama y de un 4% en la mama contralateral, no sospechadas previamente con la exploración física y la mamografía. Ante estos hallazgos, la indicación terapéutica cambió en el 16% de los casos.

Además del estudio mamario, la ecografía se utiliza para la evaluación de la axila, para detectar ganglios linfáticos que sean sospechosos de metástasis axilares, y como guía para la biopsia y otros procedimientos intervencionistas de las áreas sospechosas en la mama o en la axila.

1.1.3.3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

La RMN se utiliza como técnica complementaria a los procedimientos estándar de diagnóstico de la mama, el examen clínico, la mamografía y la ecografía. Es una técnica con una elevada sensibilidad para la detección del cáncer de mama pero presenta como desventaja importante una limitada especificidad que requiere de confirmación por biopsia de las anomalías radiológicas identificadas. En un meta-análisis de 44 estudios⁷⁴ que evaluaron el rendimiento diagnóstico de la RMN de mama en pacientes con lesiones sospechosas de cáncer de mama, la sensibilidad agrupada fue del 90% (IC 95%: 88-92%), mientras que la especificidad agrupada fue del 72% (IC 95%: 67-77%).

Dada su elevada sensibilidad, en pacientes con neoplasias conocidas, la RMN ayuda en la estadificación preoperatoria, ya que es la técnica de imagen más fiable para medir el tamaño del tumor y la detección de focos tumorales adicionales en la mama ipsilateral y contralateral. Además, varios estudios han demostrado un cambio en el manejo quirúrgico en aproximadamente un 20% de las pacientes tras ser sometidas a

RMN preoperatoria⁷⁵⁻⁷⁸.

En los carcinomas ocultos, que habitualmente se detectan tras la identificación de ganglios axilares metastásicos, la RMN es capaz de detectar un tumor primario de mama en el 75-85% de las pacientes^{75,79,80}.

En las pacientes que reciben neoadyuvancia, la RMN ha demostrado ser superior en la evaluación de la respuesta al tratamiento y la enfermedad residual en comparación con el examen clínico, la mamografía o la ecografía y es por tanto la técnica de imagen de elección^{75,81}.

La RMN se utiliza también en el cáncer de mama para la evaluación de clips y otros marcadores, y como guía para biopsia de lesiones mamarias⁷⁵.

La RMN es también útil en el seguimiento de mujeres portadoras de mutaciones BRCA+ puesto que aumenta las tasas de detección de cáncer de mama y aumenta el número de pacientes diagnosticados en una etapa más temprana de la enfermedad⁸²⁻⁸⁴.

Un estudio prospectivo multicéntrico holandés⁸³ evaluó la utilidad de la adición de la RMN a la mamografía anual y la exploración clínica semestral en el cribado de mujeres con riesgo incrementado de cáncer de mama (>15% de riesgo acumulativo de por vida) por ser portadoras de mutaciones BRCA. Durante el seguimiento de las 358 portadoras de mutaciones en los genes BRCA, se diagnosticaron 51 tumores (mediana de seguimiento de 2,9 años). La sensibilidad del examen clínico, la mamografía y la RMN para la detección del cáncer de mama invasivo fue del 17,9%, 33,3% y 79,5%, respectivamente, y la especificidad fue 98,1%, 95% y 89,8%, respectivamente. La capacidad de discriminación general de la RMN fue significativamente mejor que la de la mamografía ($p < 0,05$). Los autores concluyeron que la RMN parecía ser más sensible que la mamografía para detectar tumores en

mujeres con una susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama.

En otro estudio prospectivo canadiense⁸⁴ se siguió a 1.275 mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 durante una media de 3,2 años. De estas, 445 mujeres se sometieron a un programa de cribado que incluía examen clínico, mamografía, ecografía y RMN anual, y 830 mujeres formaban el grupo control y se siguieron mediante examen clínico y mamografía. En los dos grupos, el 9,2% de las mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama, pero existían diferencias respecto al estadio evolutivo de los cánceres al diagnóstico. La incidencia acumulada de CDIS o cáncer de mama en estadio I a los 6 años fue de 13,8% (IC 95%: 9,1%-18,5%) en la cohorte seguida con RMN y de 7,2% (IC 95%: 4,5%-9,9%) en el grupo control ($p=0,01$). La incidencia acumulada de cáncer de mama en estadios II a IV fue del 1,9% (IC 95%: 0,2%-3,7%) en la cohorte con RMN de cribado y del 6,6% (IC 95%: 3,8%-9,3%) en el grupo control ($p=0,02$). El RR para el desarrollo de cáncer de mama en estadios II al IV asociados con el cribado con RMN fue del 0,30 (IC del 95%: 0,12-0,72; $p=0,008$). Tras analizar los datos, se concluye que la vigilancia anual con RMN se asocia con una reducción significativa en la incidencia de cáncer de mama en estadios avanzados en portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2.

1.1.3.4. CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS BIRADS

El sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) fue desarrollado por el Colegio Americano de Radiología para estandarizar los informes de las mamografías. El método BI-RADS se desarrolló inicialmente para la mamografía, pero actualmente su utilización se ha extendido a la interpretación de la ecografía y la RMN de la mama⁸⁵. Este sistema consiste en un lenguaje normalizado para describir los hallazgos radiológicos, y las recomendaciones de manejo posterior, en función de su

nivel de sospecha de malignidad.

Las categorías establecidas son las siguientes⁸⁵:

- BI-RADS 0: Evaluación incompleta. Se requieren estudios adicionales y/o mamografías previas para la comparación.
- BI-RADS 1: Estudio normal. La mujer debe continuar con el seguimiento habitual para la edad de la paciente.
- BI-RADS 2: Hallazgos benignos como pueden ser nódulos benignos, quistes imágenes vasculares o calcificaciones groseras. Se recomienda el seguimiento de rutina para la edad de la paciente.
- BI-RADS 3: Hallazgo probablemente benigno. Esta categoría se utiliza cuando hay un hallazgo que no tiene rasgos característicos benignos, pero la probabilidad de malignidad es inferior al 2%, como pueden ser asimetrías de parénquima, calcificaciones, o un nódulo que no presenta todas las características radiológicas clásicas de benignidad. Se recomienda seguimiento de intervalo corto. En general, la lesión se sigue con mamografía y/o ecografía en intervalos de 6 meses durante un año y anualmente otros dos años o cada seis meses durante un total de dos años⁸⁶.
- BI-RADS 4: Lesión sospechosa de malignidad y se recomienda biopsia de la misma. Dentro de la categoría BI-RADS 4 existen 3 subdivisiones según el grado de sospecha de malignidad de la lesión. Estas subcategorías son:
 - BI-RADS 4A (probabilidad de malignidad del 2-9%)
 - BI-RADS 4B (probabilidad de malignidad de 10-49%)
 - BI-RADS 4C (probabilidad de malignidad 50-94%)
- BI-RADS 5: Lesión altamente sospechosa de malignidad, como son imágenes espiculadas, microcalcificaciones pleomórficas o retracciones cutáneas. La sospecha de malignidad es del 95-100% y se recomienda la biopsia de la

misma.

- BI-RADS 6: Hallazgo maligno confirmado por biopsia. Se recomienda tratamiento.

1.1.4. MEDICINA NUCLEAR

1.1.4.1. GAMMAGRAFÍA CON TECNECIO^{99m}- SESTAMIBI (Tc-99m MIBI)

En 1992 Campeau describe por primera vez la captación tumoral mamaria con Tc-99m MIBI⁸⁷, pero no es hasta 1994 cuando la gammagrafía mamaria con Tc99m-MIBI es introducida en la práctica clínica⁸⁸. En los últimos 20 años, la gammagrafía mamaria se ha utilizado como técnica complementaria a las pruebas radiológicas y el examen físico en el diagnóstico del cáncer de mama, siendo una prueba no invasiva y de utilidad en mujeres con mamas densas y en lesiones múltiples ipsilaterales y contralaterales⁸⁹⁻⁹¹. En un metaanálisis⁹² de 2003 en el que se revisan 64 estudios, los autores concluyen que la gammagrafía sería un complemento eficaz a la mamografía y la exploración física para el diagnóstico definitivo en pacientes con mamografías indeterminadas. La gammagrafía mamaria presenta, según los resultados publicados, una sensibilidad y una especificidad alta, en torno al 75%-85% y 82%-95%, respectivamente^{88,89,92,93}.

En una reciente revisión, sobre el papel de la medicina nuclear en el diagnóstico del cáncer de mama⁹⁴, los autores afirman que la gammagrafía mamaria mejora el diagnóstico integral y disminuye la tasa de falsos positivos de las pruebas radiológicas evitando biopsias innecesarias. Recientemente, esta técnica se ha visto mejorada por la tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT), la SPECT/TC híbrida, que añade a los datos anatómicos de la tomografía computerizada el valor funcional de las técnicas nucleares y que pueden ser de utilidad para biopsias de

lesiones no palpables, planificación de la radioterapia y seguimiento. Más recientemente, han aparecido detectores dedicados a la mama, como la mamografía por emisión de positrones (PEM) y la gammagrafía específica de mama (BSG), con una mayor sensibilidad que la gammagrafía convencional para la detección de lesiones subcentrímetricas y no palpables, lo que puede mejorar los resultados, especialmente guiando la biopsia de la lesión metabólica más significativa^{94,95}.

1.1.5. HISTOPATOLOGÍA

1.1.5.1. TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral, definido como el mayor diámetro del tumor primario de mama, es uno de los principales factores pronósticos clásicos del cáncer de mama. Aunque el tamaño del tumor se correlaciona con la afectación ganglionar, el valor pronóstico de los dos factores es independiente⁹⁶. En una cohorte de 24.740 pacientes registradas en el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos⁹⁷, se vio que el aumento del tamaño tumoral se asociaba a una disminución de la supervivencia independientemente de la afectación ganglionar. Las tasas de supervivencia del cáncer de mama a 5 años oscilaron entre el 91% para T <2 cm, el 80% para T=2-5 cm y el 63% para T > 5 cm.

A pesar de ser un importante factor pronóstico, su utilidad no es la misma en todos los subtipos tumorales. En un estudio que valoraba la relación del tamaño tumoral en tumores triple negativo con la afectación ganglionar y el pronóstico⁹⁸, se vio que en este subtipo tumoral no se evidenciaba una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño del tumor y la afectación axilar ($p=0,58$) a diferencia de lo observado en el grupo de pacientes con tumores no triple negativo ($p<0,001$). Lo mismo ocurría

para la relación entre el tamaño tumoral y la supervivencia específica por cáncer de mama en tumores triple negativos ($p=0,43$), observando en el grupo no triple negativo un peor pronóstico con el aumento de tamaño del tumoral ($p<0,001$). Ante estos resultados, los autores consideran que el tamaño es un determinante mucho menos importante de la afectación ganglionar y la supervivencia en los tumores triple negativo que en los no triple negativo.

En tumores sin afectación ganglionar, el tamaño tumoral es uno de los factores más importantes en clínica para la toma de decisiones respecto al tratamiento adyuvante. En el análisis de los datos de Fisher et al⁹⁹. de 5 ensayos del NSABP de pacientes con tumores ≤ 1 cm sin afectación ganglionar, el 23% de las mujeres con tumores RE- y el 18% con tumores RE+ que fueron tratadas sólo con cirugía tuvieron una recurrencia del cáncer de mama o cáncer de mama contralateral a los 8 años de seguimiento. Ante estos datos, los autores sugieren que el uso de terapia adyuvante con QMT y HT debe considerarse en los casos con tumores ≤ 1 cm sin afectación ganglionar.

1.1.5.2. MULTIFOCALIDAD Y MULTICENTRICIDAD

El valor pronóstico de la multifocalidad (identificación de varios tumores en el mismo cuadrante) y la multicentricidad (determinación de varios tumores en cuadrantes diferentes de la mama) es controvertido⁹⁶. Existen estudios que muestran que están asociados con un mal pronóstico, como el de Weissenbacher et al¹⁰⁰. en el que multifocalidad y multicentricidad se consideran predictores altamente significativos para la SG reducida ($p=0,016$), la recaída local ($p=0,001$) y las metástasis a distancia ($p=0,038$). Por el contrario, otros datos sugieren que no tienen impacto pronóstico, como un estudio retrospectivo¹⁰¹ en el que se analizaron 942 casos de tumores multifocales o multicéntricos y que, tras el control de las variables en el análisis

multivariante, se concluye que no presentan un impacto independiente sobre la supervivencia del cáncer de mama.

Actualmente, el sistema de estadificación TNM no asigna un valor independiente a la multifocalidad o multicentricidad y utiliza el diámetro de la lesión de mayor tamaño para asignar la categoría T^{96,101}.

1.1.5.3. DIFERENCIACIÓN TUMORAL

El grado de diferenciación tumoral del cáncer de mama se asigna utilizando el sistema de clasificación de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston-Ellis y se basa en las características citológicas y estructurales del tumor y su diferenciación respecto al tejido normal. Este sistema evalúa el porcentaje de formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica¹⁰². Con la combinación de estos tres elementos se puede considerar a un tumor invasivo como bien diferenciado (GI), moderadamente diferenciado (GII) o pobremente diferenciado (GIII), y junto con el tamaño del tumor y la afectación ganglionar, es posible calcular el índice pronóstico de Nottingham (NPI), que se utiliza para estratificar a las pacientes y seleccionar el tratamiento a utilizar^{102,103}.

Clasificación de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston-Ellis:

- Formación de cordones o túbulos:
 - > 75%: 1 punto.
 - 10-75% del tumor: 2 puntos.
 - < 10% del tumor: 3 puntos.
- Pleomorfismo nuclear: en relación a la forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales.

- Variabilidad escasa: 1 punto.
- Variabilidad moderada: 2 puntos.
- Variabilidad marcada: 3 puntos.
- Mitosis por campo a 40 aumentos:
 - ≤ 7 mitosis: 1 punto.
 - 8-14 mitosis: 2 puntos.
 - ≥ 15 mitosis: 3 puntos.
- Resultados:
 - Grado I (3-5 puntos) → tumor bien diferenciado.
 - Grado II (6-7 puntos) → moderadamente diferenciado.
 - Grado III (8-9 puntos) → pobremente diferenciado.

Índice pronóstico de Nottingham (NPI: $0.2 \times$ tamaño tumor (cm) + grado (1 a 3) + puntuación ganglios linfáticos (1 a 3))

En el estudio de Elston et al.¹⁰², el grado histológico mostró una correlación muy fuerte con el pronóstico de la enfermedad. Las pacientes con tumores Grado I tenían una supervivencia significativamente mejor que aquellas con tumores Grado II y III ($p < 0,0001$). Estos resultados han sido confirmados en otros estudios que resaltan el valor pronóstico del grado histológico independiente de otras variables pronosticas como el tamaño tumoral o la afectación ganglionar. Además el NPI es un método eficaz y reproducible con escasa variabilidad interobservador^{104,105}.

En el estudio de D'Eredita et al.¹⁰⁵ se aplicó el NPI y cada paciente fue asignada a uno de los tres grupos pronósticos: Bueno ($I \leq 3,4$), Moderado ($3,4 < I \leq 5,4$) y Pobre ($I > 5,4$). En sus resultados, 110 (27%) pacientes correspondieron al grupo de buen pronóstico, 198 (49%) al grupo de pronóstico moderado y 94 (23%) al grupo de pronóstico pobre. Los porcentajes de supervivencia a los 10 y 16 años fueron 88 y

85%, en el grupo pronóstico bueno, 70 y 65%, en el grupo pronóstico moderado, y 40 y 34%, en el grupo pronóstico pobre ($p < 0,0001$), respectivamente.

1.1.5.4. AFECTACIÓN GANGLIONAR

Actualmente, la afectación ganglionar se considerada uno de los factores pronósticos clásicos más importantes del cáncer de mama. El estudio prospectivo de Hawkins et al.¹⁰⁶ mostró que el número de ganglios afectados era el factor pronóstico más importante, tanto para la SG como para la SLE en el cáncer de mama operable. Las pacientes con pN2 tenían un riesgo de muerte de más de 5 veces (HR= 5,24; IC 95%: 3,02-9,09, $p < 0,001$) y un riesgo de recurrencia de más de 4 veces (HR= 4,53; IC 95%: 2,71-7,55, $p < 0,001$) en comparación con las pacientes pN0.

Tal y como se ha comentado anteriormente, la afectación ganglionar se correlaciona con el tamaño tumoral. Los resultados publicados por Carter et al.⁹⁷ muestran que, en los tumores $T < 2$ cm, la supervivencia disminuye del 96,3% en los casos N0, al 87,4% en N1 y al 66,0% en N2. Para los tumores $T = 2-5$ cm, la supervivencia disminuye del 89,4% para los pacientes N0 al 79,9% para los pacientes N1 y al 58,7% para los pacientes N2. Tanto el tamaño del tumor como la afectación ganglionar presentan un efecto adverso independiente sobre la supervivencia en el cáncer de mama.

Dependiendo del método diagnóstico utilizado, la afectación ganglionar se puede dividir en:

Afectación axilar	Estudio histológico	Estudio molecular (OSNA®)
Macrometástasis	Mayores a 2mm	Igual o superior a 5000 copias/ μ l
Micrometástasis	De 0,2 a 2mm	Entre 250 y 5000 copias/ μ l
CTA	Menores a 0,2mm	Inferior a 250 copias/ μ l

La importancia pronostica de las micrometástasis (pN1mic) y de las células tumorales

aisladas (CTA) no está tan clara como en el caso de las macrometástasis. En una cohorte prospectiva¹⁰⁷ de más de 3.000 pacientes se estudió la importancia pronóstica de las micrometástasis en pacientes con cáncer de mama. Las tasas de supervivencia por causa específica y SLE a 5 años fueron más bajas en las pacientes con pN1mic que en las pacientes con ganglios negativos (pN0) (94,1% vs. 96,9% y 79,6% vs. 87,1%, $p=0,020$ y $p=0,032$, respectivamente). No hubo diferencias significativas en la supervivencia entre las pacientes con pN0 y aquellas con CTA. La SG de las pacientes con pN1mi y pN0 no difirió. Ante estos datos los autores concluyeron que las pacientes con pN1mic presentan un peor pronóstico que las pN0. En un metaanálisis de 58 estudios¹⁰⁸, que estudió también el impacto pronóstico de las micrometástasis, las pacientes con afectación ganglionar microscópica presentaban una menor SG en comparación con las pacientes con pN0 (RR= 1,44, IC 95%: 1,29-1,62). Tras los resultados del ensayo IBCSG 23-01¹⁰⁹ con más de 900 casos con micrometástasis en tumores T1-T2, se evidenció que no existían diferencias en cuanto a la SLE entre el grupo donde se realizó linfadenectomía axilar (84,4%, IC 95%: 80,7%-88,1%) respecto del que no (87,8%, IC 95%: 84,4%-91,2%).

1.1.5.5. TIPO HISTOLÓGICO

La mayoría de los tumores malignos de mama se originan a partir de elementos epiteliales y se clasifican como carcinomas. Los carcinomas de mama invasivo se clasifican en varios subtipos histológicos que difieren en su aspecto microscópico y comportamiento biológico¹¹⁰.

1.1.5.5.1. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es el tipo más común de cáncer de mama invasivo y representa el 70-80% de las lesiones invasivas. También se denomina carcinoma infiltrante tipo NOS (no other specification). Estas lesiones suelen ser duras, a modo de masas de color blanco grisáceo, que invaden el tejido circundante de una manera irregular, de forma estrellada en las pruebas de imagen. Se caracterizan microscópicamente por estar formados por cordones y nidos de células tumorales con cantidades variables de formación de la glándula¹¹⁰.

En muchas ocasiones estos carcinomas se asocian a la presencia de componente intraductal que no atraviesa la membrana basal, es decir, de carcinoma ductal in situ (CDIS)¹¹⁰. El carcinoma microinfiltrante se define como el carcinoma invasivo de la mama con foco invasivo que mide 1 mm ó menos de diámetro mayor. Casi siempre se encuentra en relación con focos de CDIS, por lo tanto, se conoce comúnmente como carcinoma ductal in situ con microinvación. Se ve menos comúnmente en asociación con carcinoma lobulillar in situ (CLIS) o en ausencia de carcinoma in situ¹¹¹.

1.1.5.5.2. CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

Los carcinomas lobulillares infiltrantes (CLI) son el segundo tipo más común de cáncer de mama invasivo, lo que representa alrededor del 5-10% de las lesiones invasivas, y en muchas ocasiones son multicéntricos y bilaterales. En muchos casos, no presenta un aspecto macroscópico de masa y el tejido infiltrado puede tener una consistencia normal o ligeramente firme. Estos tumores se caracterizan microscópicamente por células pequeñas monomorfas que se infiltran en el estroma en hilera y tejido adiposo mamario, y a menudo crece alrededor de los conductos normales de mama, con escasa reacción fibrosa¹¹⁰. Según el patrón arquitectural se clasifica en sólido, clásico, alveolar y pleomórfico¹¹².

Así, el tamaño microscópico del CLI puede ser significativamente mayor que el medido en la pieza. En ocasiones se utiliza la falta de tinción inmunohistoquímica para la E-cadherina para distinguir el CLI del CDI, ya que este marcador se expresa en las células del carcinoma ductal y sólo un 15% de los carcinomas lobulillares lo expresan^{110,112}.

1.1.5.5.3. CARCINOMA INFILTRANTE MIXTO

El carcinoma infiltrante mixto se define como el tumor que presenta características histológicas tanto ductales como lobulillares en proporciones variables. Este tipo de carcinoma comprende el 7% de los cánceres de mama invasivos⁶¹.

1.1.5.5.4. CARCINOMA TUBULAR

Los carcinomas tubulares representan menos del 2% de los cánceres de mama invasivos. Se caracterizan por la presencia de estructuras tubulares o glandulares bien formadas que infiltran el estroma. Las células que componen los túbulos son cuboidales, citológicamente de bajo grado y con frecuencia tienen protuberancias citoplasmáticas apicales. El CDIS asociado típicamente es de bajo grado y está presente en aproximadamente las tres cuartas partes de los casos. Estas lesiones tienen un mejor pronóstico en comparación con los CDI tipo NOS, con una historia natural favorable y con escasa frecuencia de metástasis^{110,113}.

1.1.5.5.5. CARCINOMA MUCINOSO

Los carcinomas mucinosos o colides representan entre el 1-2% de los cánceres de

mama invasivos y parecen ser más comunes en las pacientes de mayor edad. Estas lesiones suelen tener una apariencia gelatinosa en el examen macroscópico, y tienden a ser bien circunscritas. Se caracterizan microscópicamente por nidos de células tumorales dispersas en lagos de mucina y las células tienen núcleos uniformes de bajo grado. Al igual que los carcinomas tubulares, estas lesiones presentan un pronóstico más favorable que el CDI tipo NOS^{110,114}.

1.1.5.5.6. CARCINOMA MEDULAR

Los carcinomas medulares representan del 1-10% de los cánceres de mama invasivos. Son tumores bien circunscritos en el examen macroscópico y de aspecto marrónáceo con áreas de hemorragia o necrosis. Las células tumorales están pobremente diferenciadas (alto grado tumoral), con un crecimiento que sigue un patrón sincitial y tienen un intenso infiltrado linfoplasmacitario asociado¹¹⁰.

Los carcinomas medulares son más frecuentes en pacientes más jóvenes que otros tipos de cáncer de mama y también son más frecuentes en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA1 (el 10% de los cánceres de mama son medulares en esta población, en comparación con menos del 1% en los cánceres de mama no debidos a mutaciones en BRCA1)¹¹⁵.

El pronóstico de los carcinomas medulares es algo más favorable que el de los CDI tipo NOS, a pesar de su aspecto histológico agresivo¹¹⁶.

1.1.5.5.7. CARCINOMA MICROPAPILAR

El carcinoma micropapilar invasivo se caracteriza por la presencia de pseudopapilas rodeadas por un espacio claro. Se trata de una forma particularmente agresiva de

cáncer de mama con una gran propensión a invadir vasos linfáticos y diseminar metástasis ganglionares incluso cuando se trata de tumores de pequeño tamaño¹¹⁷.

1.1.5.5.8. CARCINOMA PAPILAR INFILTRANTE

El carcinoma papilar infiltrante es un tumor bien circunscrito en el que se observa un crecimiento papilar atípico en el interior de un conducto dilatado, con presencia de túbulos y pequeños nidos de células que infiltran la pared del túbulo y el estroma circundante. Las variedades intraductales de las lesiones papilares son: el carcinoma papilar intraductal, el carcinoma papilar encapsulado o intraquístico y el carcinoma sólido papilar¹¹².

1.1.5.5.9. CARCINOMA METAPLÁSICO

El carcinoma metaplásico es un tumor bien circunscrito formado por una combinación de varios componentes, carcinoma ductal pobremente diferenciado, componentes mesenquimales (sarcomatoso), y otros componentes epiteliales, como carcinoma de células escamosas^{110,118}.

1.1.5.6. AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES

La afectación de los márgenes es un factor fundamental en el riesgo de desarrollar una recidiva local en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales tratadas con cirugía conservadora y RDT posterior. Son muchos los estudios que demuestran que las pacientes con márgenes positivos tienen un mayor riesgo de recurrencia local en comparación con las pacientes con márgenes negativos¹¹⁹⁻¹²¹. Por ejemplo, en un

estudio con 533 pacientes¹¹⁹, el grupo con márgenes negativos o cercanos presentaba una tasa de recurrencia local del 7% a 8 años, mientras que en el grupo de márgenes extensamente positivos la tasa era del 27% y en el grupo de márgenes focalmente positivos la tasa era intermedia, del 14%.

No obstante, la anchura del margen negativo es un aspecto en discusión. En un metaanálisis de 33 estudios¹²⁰, con más de 28.000 pacientes, se evaluó el efecto del estado (positivo, cercano o negativo) y la anchura del margen (>0mm, 1mm (referencia), 2mm o 5mm) y su relación con el riesgo de recidiva local. La presencia de márgenes positivos se asoció con un riesgo de más del doble de recurrencia local con respecto a márgenes negativos (OR=2,44; IC 95%: 1,97-3,03, p<0,001). Sin embargo, el aumento de la distancia para definir los márgenes negativos no se asoció significativamente con la reducción de la recidiva local.

En un estudio reciente¹²¹ de una cohorte de casi 12.000 pacientes se evaluó también la relación del ancho del margen con el riesgo de recurrencia local. La presencia de margen positivo obtuvo resultados similares a los de Houssami et al. (HR= 2,51; IC 95%: 1,02-6,23). No hubo diferencias entre un margen negativo más amplio (≥5mm) comparado con un margen estrecho.

La 15ª Conferencia Internacional de Consenso del Cáncer de Mama de St. Gallen se celebró en marzo de 2017¹²² y se reiteró la regla, ya enunciada en la conferencia anterior¹²³, para los márgenes quirúrgicos del cáncer de mama invasivo de "no tinta en el tumor", y recomendó este estándar independientemente de la biología o subtipo de tumor.

1.1.5.7. INVASION LINFOVASCULAR

La invasión linfovascular se define como la presencia de émbolos tumorales

intraendoteliales en el tejido adyacente al tumor invasivo y se ha considerado un marcador de mal pronóstico en el cáncer de mama. En un estudio¹²⁴ en el que se evaluó la invasión linfovascular en 1.704 pacientes con tumores operables, se vio que en el 22,8% se objetivaba en la pieza invasión linfovascular. En el análisis univariante se asoció fuertemente con estadio ganglionar ($p < 0,0001$), el tamaño tumoral ($p < 0,0001$), el grado histológico ($p < 0,0001$) y el tipo de tumor ($p < 0,0001$). En el análisis multivariante, la invasión linfovascular tuvo una significación pronóstica independiente tanto para la supervivencia como para la recurrencia local del tumor.

Sin embargo, en estudios más recientes, el valor pronóstico de esta variable no está tan claro. Un estudio danés prospectivo¹²⁵, de más de 15.000 pacientes, estudió su valor pronóstico y vio que la presencia de invasión linfovascular se asoció significativamente con la SLE (HR= 2,29; IC 95%: 2,14-2,45; $p < 0,001$) y la SG (HR= 2,42; IC 95%: 2,25-2,61; $p < 0,001$) en el grupo de pacientes de alto riesgo (ganglios linfáticos positivos, tamaño tumoral > 2 cm, alto grado, tumor negativo para receptores hormonales o menores de 35 años), pero no en el de bajo riesgo. Tras los resultados obtenidos, los autores consideran que no se puede considerar la invasión linfovascular un factor independiente de alto riesgo en el cáncer de mama operable.

En otro estudio¹²⁶ se evalúa el impacto pronóstico de la invasión linfovascular en dos ensayos aleatorizados realizados por el International Breast Cancer Study Group (IBCSG) de terapia adyuvante con QMT y HT en cáncer de mama con ganglios negativos. La invasión linfovascular se asoció con una peor SLE, tanto en premenopáusicas (HR=1,61; IC 95%: 1,20–2,10; $p = 0,0001$) como en postmenopáusicas (HR=1,27; IC 95%: 1,04–1,50; $p = 0,02$). Su importancia pronóstica fue particularmente evidente entre las pacientes premenopáusicas que expresaban receptores hormonales, ya que en el grupo que presentaba invasión linfovascular, la SLE fue peor cuando no se utilizó terapia adyuvante endocrina (HR= 1,75; IC 95%:

1,11-2,76, $p=0,03$), en contraposición con el grupo que no presentaba invasión linfovascular que obtuvo resultados similares en ambas modalidades de tratamientos (adyuvancia con terapia endocrina VS no terapia) (HR= 0,94, IC 95%: 0,66-1,32, $p=0,03$). Por tanto, este estudio indica que, en pacientes premenopáusicas sin metástasis ganglionares y con expresión de receptores hormonales, la presencia de invasión linfovascular tiene importancia pronóstica, que puede ser anulada por el tratamiento adyuvante endocrino específico adecuado. De esta manera, la presencia de invasión linfovascular tendría un valor pronóstico y predictivo, pudiendo identificar a las pacientes que se podrían beneficiar de la terapia hormonal.

1.1.6. INMUNOHISTOQUÍMICA

1.1.6.1. RECEPTORES HORMONALES

La determinación de la expresión por parte de la célula tumoral de receptores hormonales (RH) es actualmente una prueba de rutina en el estudio del cáncer de mama invasivo, ya que además de dar información sobre el pronóstico, predicen la respuesta del tumor a los tratamientos hormonales. La importancia pronóstica de la expresión de RE y RP se ha discutido ampliamente. Actualmente la evidencia disponible sugiere que los tumores con receptores negativos presentan peor pronóstico que los que si los expresan⁹⁶.

Sin embargo, hay estudios que sugieren que las pacientes con tumores que expresan RH, a pesar de presentar un mejor pronóstico en los primeros 5 años de seguimiento tras el tratamiento, en comparación con las que no los expresan, pueden presentar peores resultados a largo plazo^{127,128}. En un estudio retrospectivo¹²⁷ con 12.850 pacientes diagnósticas de cáncer de mama se evalúa la contribución de las diferentes

causas de muerte en estas pacientes. El cáncer de mama fue la causa más común de muerte y representó el 64,2% de las 1.849 muertes que ocurrieron durante el período de estudio. El riesgo de muerte por cáncer en pacientes con tumores RE- en comparación con las pacientes RE+ solo aumentó en los primeros 5 años después del diagnóstico para todos los grupos de edad. En otro estudio con más de 4.000 pacientes participantes en los ensayos clínicos del I al V del IBCSG¹²⁸, las pacientes cuyos tumores expresaban RE tenían un riesgo anual menor de recurrencia durante los primeros 5 años tras el tratamiento, en comparación con las que no expresaban RE (9,9% vs 11,5%, $p=0,01$). Sin embargo, tras 5 años, las pacientes que expresaban RE tenían un riesgo anual mayor de recurrencia (de 5 a 10 años: 5,4% vs 3,3%; de 10 a 15 años: 2,9% vs 1,3%; de 15 a 20 años: 2,8% vs 1,2%; y 20 a 25 años: 1,3% vs 1,4%; $p<0,001$).

La expresión del RP es un factor pronóstico importante e independiente de la expresión del RE. En un subestudio prospectivo del ensayo TEAM (Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational)¹²⁹, se analizó el valor de la expresión del RP en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con RE+ tratadas con tamoxifeno vs exemestano. De las 4.325 pacientes con RE+, el 23% presentaban una expresión baja de RP y el 77% alta de RP. No se observó efecto del tratamiento (tamoxifeno vs exemestano) por la expresión del RP (HR alta expresión RP=0,83; IC 95%: 0,65-1,05; HR baja expresión RP=0,85; IC 95%: 0,61-1,19; $p=0,88$). Tanto la expresión de RP como la de RE se asociaron con un mejor pronóstico de las pacientes en el análisis univariante ($HR_{RP}=0,53$; IC 95%:0,43-0,65; $p<0,001$; $HR_{RE}=0,66$; IC 95%:0,51-0,86; $p=0,002$) así como en el multivariante ($p<0,001$ y $p=0,001$, respectivamente). Los autores concluyeron que el análisis de la expresión de RE y RP proporciona información significativa sobre el riesgo de recaída temprana (dentro de 1 a 3 años) durante el tratamiento.

En un estudio de cohortes¹³⁰ que incluyó a más de 1.000 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano, se evaluó el papel pronóstico del RP. El RE estaba presente en el 80,2% de los tumores y el 67,2% eran RP positivos. La ausencia de expresión del RP se asoció significativamente con peor pronóstico para la SG, la supervivencia específica para el cáncer de mama (HR=2,12, IC 95%: 1,34-3,38) y la SLE (HR= 1,94, IC 95%: 1,32-2,85; p <0,0001). Esta asociación se mantuvo en el subgrupo de pacientes con expresión de RE y sin afectación ganglionar (supervivencia específica del cáncer de mama [HR=3,17, IC 95%: 1,43-7,01] y SLE [HR= 2,44, IC 95%: 1,32–4,51]; p=0,004) y no fue influenciado por la terapia endocrina. Los autores concluyen que la ausencia de expresión de PR debe considerarse un marcador de mal pronóstico en el cáncer de mama con expresión de RE (particularmente aquellos sin afectación ganglionar) y su determinación puede precisar qué pacientes se beneficiarían de una terapia adyuvante más agresiva.

Los tumores RE+ y RP- son un subconjunto distinto de cánceres de mama, que se clasifican como Luminales B y que están caracterizados por un comportamiento más agresivo, con una mayor tasa de proliferación, y resistencia a tamoxifeno a pesar de ser RE +¹³¹.

1.1.6.1.1. RECEPTORES DE ANDRÓGENOS (RA)

Los andrógenos son hormonas que, además de actuar directamente a través de sus receptores, pueden ser precursores para la biosíntesis de estrógenos en el organismo. Así, se ha propuesto un efecto dual de los andrógenos, que podrían actuar como un antagonista de los estrógenos en pacientes premenopáusicas con un medio altamente estrogénico y, por el contrario, la dehidroepiandrosterona sería más probable que sirva como un agonista de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con niveles de

estradiol en suero mucho menor¹³². Estudios in vitro de células tumorales de mama han demostrado que los efectos de los andrógenos son dependientes de la expresión de RA. Altas concentraciones de 5 α -deshidro-testosterona causan la inhibición de la proliferación y supervivencia de las células, y un aumento de la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama humano que expresan tanto RE como RA¹³³. La activación de RA con dihidrotestosterona en tales líneas celulares disminuye la señalización dependiente de estrógenos de manera similar a la observada con tamoxifeno¹³⁴. Los datos que describen el efecto de la expresión de RA en células de cáncer de mama sin la co-expresión de RE son escasos. Se ha planteado la hipótesis de que la señalización a través de RA sustituye a la señalización dependiente de estrógenos como determinante principal de la expresión de genes relacionados con los esteroides¹³⁵.

Los RA se expresan en dos tipos de células epiteliales mamarias. En las células apocrinas de la metaplasia apocrina, población celular común en mamas con componente fibroquístico, que en más de un 90% no expresa RE ni RP, y en las que la expresión de RA es uniforme y difusa. En al menos un 5-30% de las células luminales normales, los RA también se expresan, pero no siempre se co-expresan con RE y RP. Los tumores derivados de estas dos poblaciones de células diferentes (apocrinas o luminales) pueden compartir la expresión de RA, pero son morfológicamente muy distintos y también pueden mostrar diferentes respuestas cuando los RA se usan como una diana terapéutica, ya que la expresión de RA probablemente tenga mecanismos diferentes de control de expresión en los dos tipos de células¹³⁶.

El cáncer de mama es un grupo muy heterogéneo de tumores que varían en el comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento. Los perfiles de expresión génica han proporcionado las bases moleculares de la heterogeneidad del cáncer de mama y también han subdividido el cáncer de mama en varios subtipos moleculares

clínicamente diferentes. Por esta gran heterogeneidad, lo esperable es que en el cáncer de mama, la expresión de los RA no tenga un efecto taxativamente positivo o negativo, como ocurre en los pacientes con cáncer de próstata. Es por esto que los estudios actuales van dirigidos a definir el papel de los RA en cada subtipo de cáncer de mama, los que reaccionan positivamente a los RA, mejorando las vías de señalización de los RA y los que reaccionan negativamente a los RA, bloqueando estas vías¹³².

1.1.6.2. HER-2 NEU

La amplificación o sobreexpresión del oncogén HER2 (gen ErbB2 que codifica el receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) está presente en aproximadamente el 18-20% de los cánceres de mama invasivos. La amplificación es el mecanismo principal de la sobreexpresión de este oncogen y produce niveles anormalmente altos de una glicoproteína con actividad tirosinquinasa que se encuentran en estos tumores¹³⁷.

La positividad de HER2 se asocia a un peor pronóstico (mayor tasa de recurrencia y mortalidad) en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales¹³⁷. Sin embargo, en la práctica clínica es cuestionable el valor añadido de esta información porque los resultados están muy influenciados por la administración de terapia sistémica (quimioterapia y agentes dirigidos-antiHER2)¹³⁸.

Se han realizado muchos estudios que investigan el impacto de la sobreexpresión de HER2 sobre el pronóstico del cáncer de mama, la mayoría de ellos en pacientes con afectación ganglionar^{139,140}, demostrando que HER2 se asocia con un peor pronóstico. En relación al valor pronóstico de la amplificación de HER2 en pacientes con ganglios negativos, el trabajo de Chia et al.¹⁴¹ de más de 2.000 pacientes N0, el 70% de las cuales sin tratamiento sistémico adyuvante, el oncogén HER2 fue positivo en el 10,2%

de los casos. En esta cohorte, se observó un peor resultado a 10 años en las pacientes con tumores que sobreexpresaban HER2 en comparación con las que no, tanto en la supervivencia libre de recaídas (65,9% vs 75,5% respectivamente, $p=0,01$), como en la supervivencia libre de recaídas a distancia (71,2% vs 81,8% respectivamente, $p=0,004$), y en la supervivencia específica del cáncer de mama (75,5% vs 86,3% respectivamente, $p=0,001$). Los resultados del estudio, concluyen que HER2 es un importante factor independiente de mal pronóstico para la recidiva y muerte por cáncer de mama en pacientes con ganglios negativos.

Además, la sobreexpresión de HER2 se correlaciona con otros factores asociados con mal pronóstico. En una cohorte de 923 pacientes¹⁴² se evaluó, además del estado de HER2, la expresión de RE y RP, el grado tumoral, la edad de la paciente, la afectación ganglionar y el tamaño tumoral. La amplificación de HER2 se asoció con una ausencia de expresión de RE ($p=0,0001$), de RP ($p=0,0001$), un grado histológico G3 ($p=0,0001$) y una edad joven al diagnóstico ($p=0,006$). En el subgrupo de pacientes que expresaban RE y RP y con grado histológico G1/G2, la probabilidad de sobreexpresión de HER2 fue de aproximadamente 6,1%.

Por otro lado, la amplificación de HER2 representa un factor predictivo importante para identificar las pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos dirigidos a HER2, como el trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado, que mejora la tasa de respuesta, el tiempo hasta la progresión, y la supervivencia cuando se utiliza en monoterapia o añadido a la quimioterapia¹³⁷.

El HER2 también es predictivo para otros tratamientos sistémicos. En este sentido, la positividad para HER2 parece estar asociada a la resistencia a las terapias endocrinas y a ciertas quimioterapias, como las que se basan en ciclofosfamida, metotrexato y fluoruracilo; y sensibilidad a paclitaxel o antraciclinas¹³⁸. Este efecto beneficioso puede ser secundario a la coamplificación de HER2 con la topoisomerasa II, que es la diana directa de estos agentes¹³⁷.

Según las últimas actualizaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2007, la expresión y/o amplificación de HER2 se debe evaluar en el momento del diagnóstico en todos los cánceres de mama primarios, o en el momento de la recidiva, principalmente por su valor predictivo, para guiar la selección de pacientes candidatas a recibir agentes dirigidos a HER2¹³⁸.

1.1.6.3. Ki 67

El Ki-67 es un anticuerpo monoclonal, que reacciona con una proteína nuclear presente exclusivamente en las células en proliferación y cuya función sigue siendo desconocida¹⁴³. Un análisis del ciclo celular detallado reveló que el antígeno estaba presente en los núcleos de las células en todas las fases, así como en la mitosis, mientras que las células quiescentes o en reposo en la fase G 0 no lo expresaban¹⁴⁴. Dado que esta proteína está presente en todas las células en proliferación (normales y tumorales), se hizo evidente que podría ser un marcador importante para evaluar la fracción de crecimiento de una población de células dada. Sin embargo, inicialmente el Ki-67 sólo se podía utilizar en tejido fresco o congelado, ya que presenta una fijación muy reducida con inmunotinción; este problema podría ser superado por la preparación de otro anticuerpo monoclonal equivalente, el MIB-1, que es un anticuerpo monoclonal contra partes recombinantes del antígeno del Ki-67 y que puede ser evaluado en secciones de parafina. Existe una buena correlación entre los dos anticuerpos de modo que es posible investigar el potencial pronóstico de la proteína MIB1 en estudios retrospectivos utilizando tejidos fijados con formalina y embebidos en parafina¹⁴⁴.

La relación entre el Ki67 y el pronóstico en el cáncer de mama en estadio temprano se ha estudiado ampliamente. A pesar de la heterogeneidad en los ensayos clínicos y en los métodos de evaluación del Ki67 utilizados, los resultados de dos grandes

metaanálisis son consistentes con el valor pronóstico independiente de Ki67⁹⁶.

En el metaanálisis de Azambuja et al.¹⁴⁴ de 2007 se analizaron 46 estudios que incluía 12.155 pacientes y se llegó a las siguientes conclusiones:

- Niveles altos del Ki-67/MIB-1 se asociaron con un riesgo significativamente más alto de recaída tanto en la enfermedad con ganglios positivos (HR=1,59, IC 95%: 1,35-1,87, $p<0,001$), como con ganglios negativos (HR=2,31, IC 95%: 1,83-2,92, $p<0,001$).
- También hubo una relación significativa entre niveles altos del Ki -67/MIB-1 y menor supervivencia de la enfermedad con ganglios positivos (HR=2,33, IC 95%: 1,83-2,95, $p<0,001$) y ganglios negativos (HR=2,54, IC 95%: 1,65-3,91, $p<0,001$).

En el metanálisis de Stuart-Harris et al.¹⁴⁵ de 2008 se evalúa el papel pronóstico del Ki67 en 43 estudios con 15.790 pacientes. Un alto nivel de Ki-67 se asoció en el análisis univariante con una peor SLE (HR=2,05, IC 95%: 1,80-2,33) y SG (HR=1,88, IC 95%: 1,55-2,27), y esto permaneció estadísticamente significativo en el análisis multivariante (SLE: HR=1,76, IC 95%: 1,56-1,98; SG: HR=1,42, IC 95%: 1,14-1,77).

En una revisión sistemática de 2012 se estudió el valor pronóstico y predictivo de respuesta a la QMT y la HT del Ki 67 en el cáncer de mama temprano¹⁴⁶. Tras analizar los datos, este trabajo concluye que el Ki 67 es un factor pronóstico independiente para la SLE (HR 1,05-1,72), con un nivel de evidencia IB. Además, se encontró una asociación entre la alta expresión de Ki-67 al inicio y la respuesta inmediata a la HT o la QMT en el entorno neoadyuvante, con un nivel de evidencia IIB.

1.1.6.4. P53

El gen supresor de tumores p53 codifica un factor de transcripción que se activa en respuesta al estrés celular y ejerce múltiples funciones antiproliferativas. Las

mutaciones somáticas del gen p53 son frecuentes en la mayoría de los cánceres humanos y las mutaciones en la línea germinal predisponen a un amplio espectro de cánceres de aparición temprana¹⁴⁷. Las mutaciones en el gen o la acumulación de proteína p53 (un gen p53 mutado produce una proteína que no se degrada tan rápidamente como la proteína de tipo salvaje y conduce a la acumulación de proteína que puede ser detectada por IHC) se presenta en un 20-50% de los cánceres de mama. Es más frecuente en el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, causado por mutaciones del BRCA1 y BRCA2 en la línea germinal. En los cánceres asociados a mutaciones en BRCA, no sólo la frecuencia, sino también el espectro de mutaciones del gen p53, difiere del de los cánceres de mama esporádicos¹⁴⁸.

Hay estudios que han evaluado el papel pronóstico de las mutaciones en p53 en el cáncer de mama. Un meta-análisis realizado en 1999¹⁴⁹ sugiere que los altos niveles de la proteína p53 en el tejido (medidos por IHC) o mutaciones o deleciones en el gen p53, representan un factor independiente para la disminución de la SLE y la SG (RR= 1,7, IC 95%: 1,2-2,4). Sin embargo, parece poco probable que en la IHC para p53 se obtengan resultados suficientemente precisos para ser clínicamente útiles, ya que detecta tanto p53 mutado como de tipo salvaje, y por el contrario, se pierden deleciones de p53¹³⁸.

En el estudio de Olivier et al.¹⁵⁰, de casi 1.800 pacientes, se analizaron en los tumores mutaciones en el gen p53 (medidas por secuenciación de ADN). Los resultados de esta cohorte mostraron que la mutación en p53 era un factor independiente de mal pronóstico, con un riesgo relativo de muerte por cáncer de mama a 10 años de aproximadamente dos veces superior a las pacientes sin mutaciones en p53 (RR=2,27, p<0,0001).

En la actualidad, los métodos para medir p53 y las metodologías para hacerlo son

engorrosos, costosos, y no están ampliamente disponibles, lo que limita la utilidad de este marcador en la práctica clínica. Por este motivo, en la última actualización de las recomendaciones de ASCO, no se considera la medición de rutina de p53 en las pacientes con cáncer de mama¹³⁸.

1.1.6.5. CLASIFICACION MOLECULAR

En el año 2000 Perou et al.¹⁵¹ publicaron un estudio caracterizando la variación en los patrones de expresión génica en una serie de tumores mamarios. Tras el análisis, los autores propusieron que los tumores se podían clasificar en varios subtipos en función de las diferencias observadas en sus patrones de expresión génica. Posteriormente se han publicado numerosos artículos sobre expresión génica perfilándose los diferentes subtipos de cáncer de mama que se reconocen y la significación pronóstica de cada uno¹⁵²⁻¹⁵⁷. En la actualidad, la clasificación molecular en el cáncer de mama es una herramienta fundamental para la toma de decisiones clínicas.

La clasificación molecular ha derivado en una clasificación inmunohistoquímica subrogada dependiendo de la expresión y sobreexpresión de determinadas moléculas derivadas de esos patrones genómicos.

Los subtipos luminales (luminal A y luminal B) expresan genes asociados con las células epiteliales luminales del tejido normal de la mama, que normalmente expresan citoqueratinas luminales 8 y 18. Estos son los subtipos más comunes, constituyen la mayoría de cáncer de mama RE+, y se caracterizan por la expresión de RE, de RP y otros genes asociados con la activación del RE⁹⁶.

Los tumores luminal A son los más frecuentes, suponen el 40% de todos los cánceres de mama, y se caracterizan por presentar una alta expresión de genes relacionados

con el RE y una baja expresión de la agrupación de genes de HER2 y de genes relacionados con la proliferación. El subtipo luminal A es el que, en general, presenta un mejor pronóstico de todos los subtipos de cáncer de mama^{96,152,154,158}.

Los tumores luminal B son menos comunes, representan alrededor del 20%, y se caracterizan por la expresión de genes relacionados con el RE, aunque en menor medida que el subtipo luminal A¹⁵², también por una expresión variable de la agrupación de genes de HER2, y por una mayor expresión de genes de proliferación. Presentan un peor pronóstico que los tumores luminal A, con un mayor riesgo de recurrencias^{96,152,154}.

El subtipo HER2-positivo supone aproximadamente el 10% de los tumores de mama y se caracteriza por una alta expresión del grupo de genes HER2 y de genes de proliferación y por una baja expresión de genes asociados con las células epiteliales luminales¹⁵². Por ello, estos tumores son, en general, negativos para el RE y el RP⁹⁶.

El subtipo basal se denomina así por la similitud en la expresión génica a la de las células epiteliales basales del tejido mamario normal que expresan citoqueratinas 5/6 y 17¹⁵³. Este subtipo constituye aproximadamente el 15-20% de los cánceres de mama y se caracteriza por una baja expresión de los grupos de genes luminales y HER2. Por esta razón, estos tumores son típicamente RE-, RP- y HER2 negativos y se suelen describir como triple negativos⁹⁶. Los subtipos HER2-positivo y basal son los que se relacionan con un peor pronóstico, con una menor SG y SLE^{152,154}. Además, el patrón de expresión génica basal es característico de las pacientes con mutaciones en BRCA-1, lo que explica en parte el peor pronóstico de estas pacientes¹⁵³.

1.1.7. TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinar, incluyendo los

tratamientos locorregionales (cirugía y radioterapia) y los sistémicos (quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas). En un estudio de cohortes retrospectivo con más de 13.000 pacientes¹⁵⁹, que valoró el efecto del tratamiento multidisciplinario en la mortalidad por cáncer de mama, se vio que tras la introducción de la atención multidisciplinar, la mortalidad por cáncer de mama se redujo un 18%. Esta mejora en la mortalidad se mantuvo en el tiempo después de la introducción de la atención multidisciplinar.

1.1.7.1. TRATAMIENTO QUIRURGICO

La mastectomía radical descrita por Halsted en 1884¹⁶⁰ fue el tratamiento de elección para el cáncer de mama de cualquier tamaño o tipo, con independencia de la edad de la paciente, durante más de 80 años. Aunque posteriormente aparecen modificaciones, algunas de ellas suprarradicales, como la de Urban, que incorpora a la mastectomía radical la extirpación de la cadena mamaria interna¹⁶¹, y otras más conservadoras, como las técnicas de preservación del pectoral mayor (Merola-Patey)^{162,163} y de ambos pectorales (Madden-Auchincloss)^{164,165}, la mastectomía de Halsted continuó siendo el paradigma de tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, hasta bien entrado el siglo XX.

Más tarde, en 1969, la utilidad de la cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de mama inicial fue aprobada por el Comité de Investigadores para la Evaluación de Métodos de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama, de la Organización Mundial de la Salud, tras un estudio que comparaba la mastectomía radical con la cirugía conservadora¹⁶⁶. Posteriormente, Veronesi y Fisher corroboraron la utilidad de esta técnica^{167,168}. En la Conferencia de Desarrollo de Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos en 1990, en Bethesda, se declaró que "el

tratamiento conservador de la mama es un método apropiado de tratamiento primario para la mayoría de las mujeres con estadio I y II del cáncer de mama y es preferible, ya que proporciona tasas de supervivencia equivalentes a las de la mastectomía total y disección axilar, preservando la mama" ¹⁶⁹.

En las últimas décadas, los avances en el tratamiento quirúrgico oncológico del cáncer de mama se han centrado en la preservación del tejido linfático ganglionar axilar y en el desarrollo de la técnica del ganglio centinela. Se ha demostrado que esta técnica es viable, precisa y presenta menos morbilidad que la linfadenectomía axilar, por lo que se ha adoptado como el procedimiento diagnóstico estándar para las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano sin afectación clínica ni radiológica axilar¹⁷⁰⁻¹⁷².

A efectos académicos, en la cirugía del cáncer de mama actual, se distingue la cirugía de la mama y la cirugía de la axila.

1.1.7.1.1. CIRUGÍA DE LA MAMA

1.1.7.1.1.1. CIRUGÍA CONSERVADORA

La cirugía conservadora de la mama presenta como objetivo el conseguir una supervivencia equivalente a la mastectomía, con una baja tasa de recurrencias, y conservando la mama con un resultado estético aceptable, sin comprometer el resultado oncológico. Para cumplir este objetivo, la terapia conservadora de la mama requiere la escisión completa del tumor, con márgenes quirúrgicos no afectos, seguida de tratamiento radioterápico para erradicar la posible enfermedad residual^{173,174}.

Cuatro grandes estudios aleatorizados demuestran que la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de la cirugía conservadora de la mama es equivalente a las

de la mastectomía. El estudio de Milán¹⁷⁵ que se inició en 1973 con 20 años de seguimiento, muestra que la tasa de supervivencia a largo plazo entre las mujeres que se sometieron a cirugía conservadora de la mama (cuadrantectomía) era la misma que entre las mujeres que se sometieron a una mastectomía radical. El estudio B-06 del Consejo Nacional de Cirugía Adyuvante de la Mama y del Intestino (NSABP)¹⁷⁶ se inició en 1976 e igualmente, tras 20 años de seguimiento, llega a la conclusión de que la tumorectomía seguida de irradiación de la mama era la terapia adecuada para las pacientes con cáncer de mama, a condición de que los márgenes de las piezas resecadas estén libres de tumor y el resultado estético sea aceptable. Los resultados a largo plazo del ensayo del Grupo de Cooperación del Cáncer de Mama Danés (DBCG)¹⁷⁴, que se inició en 1983, son similares y muestran que las pacientes sometidas a cirugía conservadora presentan un control local del tumor, una SLE y una SG equivalentes a las pacientes mastectomizadas. El ensayo EORTC 10801¹⁷⁷, iniciado en 1980, afirma que la cirugía conservadora de la mama, seguida de RDT, es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de mama precoz, ya que tras un largo periodo de seguimiento, evidencia una SG similar a la de la mastectomía.

Además, los resultados del tratamiento del cáncer de mama se han visto mejorados por las terapias adyuvantes y una mejor comprensión de la biología del tumor, lo que ha permitido un tratamiento más individualizado y preciso de las pacientes. Estudios recientes corroboran que la cirugía conservadora de la mama se asocia con una supervivencia comparable a la mastectomía, e incluso con una mejor supervivencia en algunos de ellos. En 2013, Hwang et al.¹⁷⁸ publicó un estudio observacional con datos de más de 112.000 pacientes basados en el Registro de Cáncer de California, que informó de una mejor SG en las pacientes sometidas a cirugía conservadora en comparación con las mastectomizadas (HR=0,81; IC 95%: 0,80-0,83), desafiando la equivalencia en la supervivencia entre cirugía conservadora y mastectomía de los

ensayos aleatorizados citados. Los autores sugerían que estas diferencias podían estar influenciadas por la biología del tumor. En enero de 2014, Agarwal et al.¹⁷⁹ publica un documento que corroboraba los resultados de Hwang. Se trataba de estudio de cohortes, basado en el registro de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales (SEER) de Estados Unidos, donde se evidenciaba que las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales sometidas a tumorectomía seguida de irradiación presentan una mayor tasa de supervivencia que las sometidas a mastectomía (RR=1,31; p<0,001) o mastectomía con irradiación posterior (RR=1,47; p<0,001). Un año después, se publica un estudio de cohortes basado en el Registro de Cáncer de Noruega¹⁸⁰, que informa de que las mujeres que se sometieron a mastectomía tenían un RR=1,64 (IC 95%:1,43-1,88) de muerte por cáncer de mama, en comparación con las mujeres que se sometieron a cirugía conservadora, después de ajustar por el año del diagnóstico, la edad al momento del diagnóstico, el estadio, la histología y el grado. Más recientemente, en 2016, se publica un estudio basado en los datos del Registro de Cáncer en Holanda¹⁸¹, con más de 37.000 pacientes, que corrobora los datos publicados anteriormente y concluye que la cirugía conservadora de la mama más RDT se asocia significativamente con una mejor SG a los 10 años, en comparación con la mastectomía (HR= 0,51; IC 95%: 0,49-0,53; p <0,0001), y esta mejora se mantiene para las diferentes etapas T y N del cáncer de mama.

No obstante, existen una serie de contraindicaciones para la cirugía conservadora¹⁸²:

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Radioterapia durante el embarazo
Microcalcificaciones difusas de aspecto maligno o sospechoso
Lesión extensa que no es posible la escisión local a través de una única incisión con márgenes libre y un buen resultado estético
Márgenes patológicos positivos en los que se ha realizado una re-escisión y persisten márgenes afectos

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Radioterapia previa en la pared torácica o en la mama
Enfermedad activa del tejido conectivo con afectación de piel (especialmente esclerodermia y lupus)
Tumores >5cm
Márgenes focalmente positivos
Paciente con conocimiento o sospecha de predisposición genética al cáncer de mama. Se debe considerar la mastectomía bilateral reductora de riesgo

1.1.7.1.1.2. MASTECTOMÍA

La mastectomía está indicada para las pacientes que no son candidatas para la cirugía conservadora de la mama, las que prefieren la mastectomía, aun teniendo indicación de cirugía conservadora, y como cirugía reductora de riesgo en mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama. Actualmente se está observando un aumento en las tasas de mastectomía como tratamiento del cáncer de mama en estadio inicial¹⁸³. En un estudio multicéntrico¹⁸³, se estudiaron los factores asociados a la mastectomía inicial en pacientes con estadios precoces de la enfermedad. Se vio que el uso de la RMN preoperatoria incrementó en más del doble la tasa de mastectomías iniciales (OR = 2,44; IC 95%: 1,58-3,77; p <0,0001). Además, se observó una variación significativa en la indicación de mastectomía como tratamiento quirúrgico inicial del cáncer de mama invasivo entre los cirujanos (0-57,1%). Otros factores asociados a la mastectomía de inicio fueron el tamaño tumoral, el grado nuclear y la edad al diagnóstico.

En relación a la cirugía reductora de riesgo se sabe que, en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, la mastectomía bilateral se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama posterior de aproximadamente 90%. En 2001,

Hartmann et al.¹⁸⁴ publica los resultados del seguimiento de más de 13 años de una cohorte de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama en las que se realizó mastectomía reductora de riesgo bilateral. De 214 mujeres, tras el seguimiento, se evidenciaron 3 casos de cáncer de mama tras la mastectomía bilateral, en 2 casos se había realizado la determinación en sangre de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 y fueron negativas; y en 1 caso no se había realizado el estudio genético. Se realizaron estimaciones de la eficacia de la mastectomía reductora de riesgo bilateral con una reducción del riesgo del 89,5%-100% (IC 95%: 41,4-100%). Los autores concluyen que la mastectomía reductora de riesgo bilateral se asocia con una reducción sustancial de la incidencia de cáncer de mama, no sólo en las mujeres identificadas como de alto riesgo sobre la base de una historia familiar de cáncer de mama, sino también en portadoras de mutaciones conocidas de los genes BRCA1 y BRCA2. Posteriormente, un estudio de casos y controles prospectivo de mujeres portadoras de mutaciones conocidas en los genes BRCA1 y BRCA 2, valoró el riesgo de cáncer de mama en el seguimiento¹⁸⁵. De los 105 casos de mujeres portadoras de mutaciones sometidas a mastectomía bilateral, en 2 casos (1,9%) se detectó un cáncer de mama en el seguimiento, frente a 184 casos (48,7%) de cáncer de mama en el grupo control de 378 mujeres portadoras de mutaciones que no se habían sometido a mastectomía bilateral. Sus resultados informan de que la mastectomía reductora de riesgo bilateral reduce el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 95% en mujeres con ooforectomía bilateral profiláctica y en aproximadamente un 90% en mujeres con preservación ovárica.

1.1.7.1.2. CIRUGÍA DE LA AXILA

El riesgo de metástasis en los ganglios axilares se relaciona con el tamaño y la ubicación del tumor, el grado histológico, y la presencia de invasión linfática dentro del

tumor primario. La afectación de los ganglios de la mamaria interna o supraclaviculares es rara en la presentación inicial, aunque en ocasiones se produce en ausencia de compromiso de los ganglios axilares¹⁷³.

La evaluación de los ganglios regionales depende de la sospecha clínica inicial de afectación axilar. En las pacientes con ganglios axilares clínicamente sospechosos durante el estudio preoperatorio, se realiza ecografía con punción (PAAF ó BAG) de las adenopatías sospechosas. En los casos en los que la biopsia resulta positiva, se indica un vaciamiento axilar durante la cirugía de la mama. Cuando la biopsia resulta negativa, durante la cirugía de la mama estaría indicado realizar la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) para descartar la afectación axilar. En las pacientes con un examen clínico axilar inicial no sospechoso, se realiza la BSGC durante la cirugía^{173,182}.

En las pacientes que se realiza la BSGC, la actitud a seguir viene condicionada por los hallazgos en el análisis del ganglio centinela. Las pacientes sin ganglios centinelas metastásicos, o con micrometástasis o células tumorales aisladas, no deben someterse a linfadenectomía axilar. En aquellas pacientes con axila clínicamente negativa, que presentan 1 ó 2 ganglios centinelas afectados y que sean sometidas a cirugía conservadora de la mama y RDT posterior de toda la mama, con tratamiento sistémico adyuvante, puede no realizarse la linfadenectomía axilar^{182,186}. Sin embargo, en aquellas con 3 ó más ganglios centinelas afectados estaría indicada la linfadenectomía, aunque para algunos autores la decisión de vaciamiento axilar se debe tomar de manera individualizada, teniendo en cuenta otros factores pronósticos del tumor y el estado y las comorbilidades de la paciente¹⁷³.

1.1.7.1.2.1. BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC)

El primer ensayo aleatorizado para validar la BSGC en la evaluación de los ganglios axilares en el cáncer de mama fue publicado por Veronesi en 2003¹⁷⁰. Las 516 pacientes con tumores menores a 2 cm seleccionadas, se dividieron en dos grupos, uno en el que se realizó BSGC seguida de vaciamiento axilar, y otro grupo en el que, tras la BSGC, solo se realizó linfadenectomía axilar en los casos en los que el ganglio centinela fue positivo. En el grupo de BSGC-linfadenectomía, la sensibilidad de la BSGC fue del 91,2% y la especificidad del 100%, por lo que los autores afirman que la BSGC es un método seguro y preciso en la detección de los ganglios axilares metastásicos en las pacientes con cáncer de mama en estadio inicial¹⁷⁰. Tras 10 años de seguimiento, la SLE fue del 88,8% (IC 95%: 84,6%-92,9%) en el brazo de BSGC-linfadenectomía y del 89,9% (IC 95%: 85,9%-93,9%) en el brazo de ganglio centinela. La SG a los 10 años fue del 89,7% (IC 95%: 85,5%-93,8%) en el brazo de BSGC-linfadenectomía y del 93,5% (IC del 95%: 90,3%-96,8%) en el brazo en el que se realizó ganglio centinela ($p=0,15$). Por tanto, concluyeron que esta técnica puede obviar la necesidad de vaciamiento axilar en las pacientes con ganglio centinela negativo. En 2010 se publicó el ensayo B 32 del Consejo Nacional de Cirugía Adyuvante de la Mama y del Intestino (NSABP)¹⁷². Las 5.611 pacientes participantes en el estudio, con cáncer de mama en estadio inicial sin afectación axilar clínicamente positiva, se dividieron igualmente en dos grupos, un grupo donde se realizó BSGC seguida de linfadenectomía axilar, y otro en el que tras la BSGC solo se realizó linfadenectomía axilar en aquellas pacientes con afectación del ganglio centinela. Tras un seguimiento de 8 años, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la SG, la SLE y la recurrencia axilar entre los dos grupos. Los autores sugieren que cuando el ganglio centinela es negativo, la cirugía del ganglio centinela solo, sin vaciamiento axilar adicional, es un tratamiento apropiado, seguro y eficaz para los pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos clínicamente negativos.

Es a partir del estudio Z0011 de Giuliano et al.¹⁸⁷ publicado en 2011, cuando comienza a individualizarse cada vez más la indicación de linfadenectomía axilar. El estudio Z0011 es un estudio multicéntrico de no inferioridad en el que se incluyeron pacientes con tumores T1-T2, sin afectación axilar clínica inicial. Las pacientes fueron sometidas a tumorectomía+BSGC seguida de RDT. Las pacientes con BSGC positiva, con menos de tres ganglios centinelas afectos, se dividieron en 2 grupos, un grupo donde fueron sometidas a vaciamiento axilar durante la cirugía, y otro sin linfadenectomía axilar. Tras una mediana de seguimiento de 6,3 años, la SG a 5 años fue del 91,8% (IC 95%: 89,1%-94,5%) en el grupo de vaciamiento axilar y del 92,5% (IC 95%: 90,0%-95,1%) en las pacientes con BSGC solo. La SLE a 5 años fue del 82,2% (IC 95%: 78,3%-86,3%) en las pacientes con linfadenectomía axilar y del 83,9% (IC 95%: 80,2%-87,9%) en el grupo de BSGC sin vaciamiento axilar. Tras estos resultados, los autores sugieren que en las pacientes con cáncer de mama temprano con BSGC positiva tratadas con cirugía conservadora, RDT y tratamiento sistémico, el uso únicamente de BSGC sin vaciamiento axilar presenta unos resultados no inferiores a la realización adicional de linfadenectomía axilar. Recientemente se han publicado los resultados a 10 años de seguimiento del Z0011¹⁸⁸, presentando una recurrencia locorregional del 6,2% en el grupo de linfadenectomía y del 5,3% en el del BSGC sola (p= 0,36).

Tras estos estudios, en la Conferencia de Consenso de St. Gallen de 2011¹⁸⁹, ya se recomienda que las micrometástasis en un solo ganglio centinela no deben ser una indicación para la linfadenectomía axilar, independientemente del tipo de cirugía de mama realizada, y que la linfadenectomía axilar se puede omitir para macrometástasis, en el contexto de tumorectomía y radioterapia, para pacientes con enfermedad con ganglios negativos clínicamente y 1-2 ganglios linfáticos centinelas positivos.

En 2013, el grupo de Milán publica el ensayo multicéntrico aleatorizado de no inferioridad IBCSG 23-01¹⁰⁹ que valora el obviar la linfadenectomía en los casos de ganglio centinela con micrometástasis en tumores T1-T2. Tras un seguimiento a 5 años, la SLE fue del 87,8% (IC 95%: 84,4%-91,2%) en el grupo sin linfadenectomía axilar y del 84,4% (IC 95%: 80,7% -88,1%) en el grupo que se realizó vaciamiento.

En nuestro país, según la última Revisión de Consenso de la SESPM sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama¹⁹⁰, en carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa, se debe realizar BSGC.

1.1.7.1.2.2. LINFADENECTOMÍA

El vaciamiento de los ganglios linfáticos de la axila ha sido históricamente un componente de rutina en la estadificación y el tratamiento del cáncer de mama. La linfadenectomía axilar está indicada actualmente para las pacientes con ganglios linfáticos axilares ipsilaterales clínicamente positivos, ya sea por PAAF o BAG ecoguiadas, y en algunas pacientes con BSGC positiva, según los criterios descritos anteriormente. Los beneficios potenciales de la linfadenectomía axilar para estas pacientes incluyen el control local de la enfermedad (es decir, la recurrencia axilar), la información sobre el pronóstico, y su papel en la selección del tratamiento sistémico. Las complicaciones derivadas de esta técnica incluyen la aparición de seromas en el postoperatorio temprano, linfedema, parestesias, rigidez del brazo o disfunción del hombro^{191,192}.

En relación al impacto de la linfadenectomía axilar en la SG y la SLE, existen un número importante de trabajos publicados hasta la fecha, sin embargo, la justificación del uso de la linfadenectomía axilar en el tratamiento del cáncer de mama temprano no

está consensuada, con resultados publicados muy dispares. Los datos más frecuentemente citados argumentando en contra de la necesidad de la linfadenectomía axilar de rutina en el cáncer de mama en estadio temprano son los del estudio B-04 del Consejo Nacional de Cirugía Adyuvante de la Mama y del Intestino (NSABP)¹⁹². El ensayo NSABP B04¹⁹³ es un estudio aleatorizado que determina la diferencia en el resultado entre la radioterapia axilar y la disección axilar. De las 1.665 pacientes con cáncer de mama invasivo que participaron en el estudio, 1.079 presentaban ganglios clínicamente negativos y fueron asignadas aleatoriamente a mastectomía radical, mastectomía simple más irradiación ganglionar local postoperatoria o mastectomía simple de entrada, con posibilidad de linfadenectomía en el seguimiento si desarrollaban ganglios axilares positivos. Las 586 pacientes restantes, que presentaban ganglios axilares clínicamente positivos, se aleatorizaron a mastectomía radical o a mastectomía simple más irradiación posterior. No hubieron diferencias significativas en la SLE y la SG a 10 años entre los 3 grupos de pacientes con ganglios negativos (SLE: 47% versus 48% versus 42%; SG: 58% versus 59% versus 54%). Tampoco hubieron diferencias entre los dos grupos de pacientes con ganglios positivos (SLE: 29% versus 25%; SG: 38% versus 39%). En un informe posterior, con 25 años de seguimiento¹⁹⁴, los autores mantienen que no existen diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento de las pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos (SLE: 19% versus 13% versus 19%; SG: 25% versus 19% versus 26%) ni entre los 2 grupos de pacientes con ganglios clínicamente positivos (SLE: 11% versus 10%; SG: 14% versus 14%). Por tanto, concluyen que no existen una mejora significativa en cuanto a la SG y la SLE al realizar la linfadenectomía axilar.

En un estudio francés prospectivo y aleatorizado¹⁹⁵ de 1992, 658 mujeres con cáncer de mama sin afectación clínica axilar y tumores <3cm se asignaron aleatoriamente a

tumorectomía sola o tumorectomía con vaciamiento axilar. En ambos grupos se utilizó RDT y las pacientes con ganglios axilares positivos histológicamente, que suponían el 21% del grupo en el que se realizó vaciamiento axilar, recibieron QMT. La linfadenectomía axilar se asoció significativamente con una mejor supervivencia a 5 años (97% frente a 93%), y una menor frecuencia de metástasis viscerales y de recurrencias de los ganglios linfáticos. Puesto que el único grupo que recibió QMT fue el del vaciamiento axilar, no está claro que las mejoras en la supervivencia se puedan atribuir a la linfadenectomía axilar. Posteriormente, en 2004 se publica una actualización de este estudio¹⁹⁶ con una mediana de seguimiento de 180 meses. A los 10 y 15 años, las tasas de supervivencia fueron idénticas en ambos grupos (73,8% versus 75,5% a los 15 años). Las recurrencias axilares fueron menos frecuentes en el grupo de disección axilar a los 15 años (1% versus 3%; $p=0,04$), y no hubo diferencias en las tasas de recurrencia en la mama o los ganglios supraclaviculares, ni en las metástasis a distancia, entre los dos grupos. Tras el seguimiento a largo plazo, los autores sugieren que no existen diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos. La única diferencia fue un mejor control axilar en el grupo con linfadenectomía axilar.

En otro estudio de 1999, de pacientes de la Base de Datos Nacional de Cáncer de EEUU (NCDB)¹⁹⁷, en el que se también analizaba el impacto en la supervivencia al omitir del tratamiento la linfadenectomía axilar en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales, se vio que la supervivencia a 10 años de las pacientes tratadas con cirugía conservadora más linfadenectomía axilar era del 85%, mientras que las pacientes con el mismo estadio de la enfermedad tratadas únicamente con cirugía conservadora presentaban una supervivencia del 66%. Estas diferencias de supervivencia se mantuvieron en las pacientes que llevaron RDT tras la cirugía (94% versus 85%) y las pacientes que además se sometieron a tratamiento sistémica (86%

versus 58%). Tras analizar los resultados del estudio, se concluye que la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama en las que se omite el vaciamiento axilar en el tratamiento es significativamente menor que en las que se realiza.

Una relación similar entre la realización de la linfadenectomía axilar y la supervivencia se informó en un estudio retrospectivo de 257.157 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama cuyos datos se tomaron de la base de datos del programa SEER¹⁹⁸. La supervivencia fue significativamente mejor entre las mujeres que se sometieron a linfadenectomía. En las pacientes con estadios superiores a IIA en adelante, la supervivencia disminuyó significativamente y de manera inversa al número de ganglios positivos aislados.

Un metaanálisis reciente de 3 ensayos aleatorizados publicados entre el 2000 y el 2007¹⁹⁹, que compararon la linfadenectomía axilar versus ninguna disección en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano sin afectación clínica axilar, así como un cuarto ensayo²⁰⁰ que compara la radioterapia axilar versus ningún tratamiento axilar, informan de una mayor tasa de recurrencia axilar (1,5-3%) en ausencia de vaciamiento axilar o RDT en la axila. No se encontraron diferencias significativas en la SG (OR=1,55; IC 95%: 0,74-3,24), la aparición de metástasis (OR=0,91; IC 95%: 0,65-1,29) o la recidiva en la mama (OR=1,11; IC 95%: 0,68-1,83) asociadas al tratamiento axilar. Se observó una tasa significativamente menor de recurrencia axilar después de la linfadenectomía (OR=0,28; IC 95%: 0,11-0,73, $p < 0,01$). Estos resultados podrían atribuirse al uso generalizado de la quimioterapia adyuvante y la irradiación parcial de la axila durante la RDT de la mama en la terapia de conservación de la mama¹⁹².

1.1.7.2. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El objetivo teórico de la radioterapia adyuvante es la erradicación de los focos tumorales microscópicos que puedan quedar después de la cirugía en las pacientes tratadas mediante cirugía conservadora de la mama o tras mastectomía. Al hacerlo, reduce el riesgo de recurrencia locorregional y mejora la supervivencia del cáncer de mama-específicos y generales. En un metaanálisis de 17 ensayos aleatorizados²⁰¹, con más de 10.000 pacientes, se estimó que después de la cirugía conservadora de la mama, la RDT de la mama preservada reduce a la mitad la recurrencia de la enfermedad y la tasa de mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente un sexto. Actualmente, la RDT adyuvante de la mama restante está indicada en las pacientes tratadas con cirugía conservadora.

En las pacientes mastectomizadas, la RDT de la pared torácica y los ganglios regionales está recomendada en aquellas con alto riesgo de recidiva local y regional, como la afectación de 4 o más ganglios y/o tumores T3 y T4²⁰². En el metaanálisis del EBCTCG²⁰³ a partir de los ensayos de los tratamientos locales, en el grupo de ensayos de RDT, había 8.500 pacientes mastectomizadas con vaciamiento axilar por afectación ganglionar. La reducción del riesgo estimado por el uso de RDT en la recurrencia local a 5 años fue del 17%, y la reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama a 15 años fue del 5,4%. En el ensayo del Grupo de Cooperación Danés del Cáncer de Mama²⁰⁴, más de 3.000 pacientes mastectomizadas con cáncer de mama de alto riesgo (T3-T4 ó N+) se asignaron aleatoriamente a recibir RDT o no tras la mastectomía. Con un seguimiento de 18 años, concluyó que la RDT postmastectomía cambia el patrón de recurrencia de la enfermedad, con un menor número de recurrencias locorregionales (14% VS 49%, $p < 0,001$) y de metástasis a distancia (53% VS 64%, $p < 0,001$). En el metaanálisis de 2014 del EBCTCG²⁰⁵ se valora el beneficio de la RDT en 1.314 pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios sometidas a mastectomía y vaciamiento axilar. La RDT redujo la recidiva locorregional (p

<0,00001), la recurrencia global (RR=0,68; IC 95%: 0,57-0,82; p= 0,00006) y la mortalidad por cáncer de mama (RR=0,80; IC 95%: 0,67-0,95; p= 0,01). Se administró terapia sistémica (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo o tamoxifeno) en 1.133 de estas pacientes y la RDT redujo nuevamente la recidiva locorregional (p <0,00001), la recurrencia global (RR=0,67; IC 95%: 0,55-0,82, p= 0,00009), y la mortalidad por cáncer de mama (RR=0,78; IC 95%: 0,64-0,94, p = 0,01).

La RDT regional (Irradiación de la cadena de la mamaria interna y los ganglios supraclaviculares así como la irradiación de la axila en casos sin linfadenectomía completa o con afectación extracapsular) se administra en pacientes con más de 3 ganglios axilares afectados. En pacientes con afectación entre 1 y 3 ganglios existe controversia. Un ensayo aleatorizado, coordinado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)²⁰⁶, fue publicado en 2015 y tenía como objetivo evaluar el efecto de la RDT regional a 10 años en el cáncer de mama en estadio temprano. Con más de 4.000 pacientes, más de la mitad con ganglios axilares positivos y el 43,1% con afectación de 1 a 3 ganglios, se vio que la irradiación de los ganglios regionales tuvo un efecto escaso en la SG (82,3% en el grupo de irradiación regional versus 80,7% en el grupo control. RR= 0,87; p=0,06). Sin embargo, la SLE (72,1% versus 69,1%. RR= 0,89; p=0,04) y la supervivencia libre de enfermedad a distancia (78% versus 75%. RR= 0,86; p=0,02) se vieron mejoradas, y la mortalidad por cáncer de mama se redujo (12,5% versus 14,4%. RR= 0,82; p=0,02). En ensayo del Grupo MA.20²⁰⁷, que evaluó también el efecto de la RDT regional en el cáncer de mama en estadio temprano, obtuvo resultados similares. De las 1832 pacientes que participaron, el 85% tenía de 1 a 3 ganglios positivos. A los 10 años de seguimiento, no hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a la SG (82,8% en el grupo de irradiación regional versus 81,8% en el grupo control. RR= 0,91; p= 0,38). La SLE fue mejor en el grupo de irradiación respecto al control (82% versus 77%. RR=

0,76; $p= 0,01$). Se concluye, a la vista de los resultados de ambos ensayos, que la RDT regional, en las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, no supone una mejora significativa para la SG, pero supone una herramienta eficaz para el control de la recurrencia de la enfermedad^{206,207}.

En mujeres con micrometástasis en uno o dos ganglios linfáticos sometidas a cirugía conservadora, no se indica la RDT regional ya que los campos de RDT mamaria típicos incluyen gran parte de la axila, y como tal, es probable que proporcionen un tratamiento adecuado para la mayoría de estas mujeres en ausencia de otras características de alto riesgo. Dentro de las características de alto riesgo se consideran, utilizando los criterios del ensayo MA.20, la enfermedad T3 o T4, así como aquellas con tumores T2 que han sido sometidos a disección axilar limitada (<10 ganglios linfáticos) y también las que tienen otros factores de mal pronóstico, como alto grado histológico, negatividad de los RE o invasión linfovascular²⁰⁷.

Algunas series han señalado la equivalencia de la linfadenectomía quirúrgica y la RDT axilar en términos de supervivencia y con menos morbilidad asociada para la segunda^{208,209}.

1.1.7.3. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El tratamiento quimioterápico se refiere al uso de agentes citotóxicos cuyo objetivo es erradicar focos microscópicos de células cancerosas con el fin de reducir la recurrencia local y a distancia y aumentar la supervivencia. El uso de la terapia sistémica adyuvante es responsable de gran parte de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en los últimos años, como describe Berry et al.²¹⁰, que evalúan una muestra de Estados Unidos con un periodo de estudio comprendido entre 1975 y 2000, en la que se muestra que la reducción atribuible a las terapias adyuvantes fue

del 28%-65% (mediana 46%)

En las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, la decisión de tratamiento quimioterápico se basa en la evaluación de las características del tumor, el estado de la paciente y sus preferencias¹⁷³. Dentro de las características del tumor se incluyen características histopatológicas como la expresión de los receptores hormonales o la sobreexpresión del HER-2, el tamaño tumoral, el grado histológico, el estado de los ganglios linfáticos, la invasión linfovascular y en algunos casos, los datos de expresión génica (plataformas génicas). Entre las características de las pacientes se consideran la edad, el estado menopáusico y la presencia de comorbilidades²¹¹.

Según las recomendaciones actualizadas de ASCO, se indicaría la QMT en pacientes con²¹¹:

Tumores con afectación ganglionar (uno ó más ganglios con macrometástasis)
Tumores con RE- (T>5mm)
Tumores HER-2 +
Tumores con ganglios negativos y características de alto riesgo
Mortalidad por cáncer de mama a 10 años >10% basada en plataformas génicas

Se consideran características de mal pronóstico: tumores con ganglios negativos con T>5 mm, tumores con grado histológico 3, tumores triple negativo, tumores con invasión linfovascular, riesgo estimado de recurrencia a 10 años >15% basado en plataformas génicas y tumores HER2+²¹¹.

En relación al tipo de agentes utilizados, en el último metaanálisis del EBCTCG²¹² se analizan los resultados de las diferentes combinaciones de fármacos citotóxicos utilizados en los ensayos clínicos. Los regímenes basados en antraciclinas tuvieron resultados similares o mejores que el estándar histórico de CMF, y se vio que la utilización de taxanos más antraciclinas alcanzaba mayores reducciones de recurrencia, mortalidad por cáncer de mama y mortalidad global en comparación con

otros regímenes citotóxicos. En los ensayos donde se utilizó el mismo número de ciclos de antraciclinas en el grupo control que en el experimental (antraciclinas seguido de taxano), la incorporación de los taxanos llevó a una reducción del riesgo de recurrencia del 30-35% (RR= 0,84; IC 95%: 0,78-0,91), de mortalidad por cáncer del 21-24% (RR= 0,86, IC 95%: 0,79-0,93) y de mortalidad global del 24-27% (RR= 0,90, IC 95%: 0,79-0,93). Los beneficios de la incorporación de los taxanos son independientes de la edad y las características histopatológicas del tumor.

1.1.7.3.1. QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

La neoadyuvancia o quimioterapia primaria hace referencia a la aplicación de QMT previa al tratamiento quirúrgico del tumor primario y su objetivo inicial fue inducir una respuesta tumoral previa a la cirugía, lo que permite cirugía en tumores originalmente irresecables o incluso una técnica conservadora en aquellos en los que ésta no es posible de inicio, con mejores resultados estéticos y menos complicaciones postoperatorias. Además, supone una evaluación temprana de la efectividad de la terapia sistémica, y sus resultados en relación a SG y SLE son comparables con los obtenidos con la QMT adyuvante tras cirugía primaria^{173,213,214}.

Su uso se ha establecido como el estándar de cuidado para los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio debido precisamente a que en muchos de estos casos son tumores inicialmente no resecables y mucho menos candidatos a una cirugía conservadora^{173,213}. Las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano (estadio I y II) son candidatas a neoadyuvancia si la cirugía conservadora de la mama no es posible de entrada debido a un escaso volumen mamario o a la ubicación del tumor. Además, en las pacientes en estadios tempranos con tumores triple negativos o HER-2+ se puede ofrecer terapia neoadyuvante ya que estas

pacientes son candidatas a recibir QMT durante su tratamiento, y estos subtipos se asocian con un mejor pronóstico cuando se consiguen respuestas patológicas completas²¹⁵.

La respuesta patológica completa (RPC) se define como la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y la axila (ypT0 ypN0) tras la quimioterapia neoadyuvante y, como ya se ha comentado, se considera un factor pronóstico subrogado importante de riesgo de recurrencia, especialmente en tumores triples negativos y HER-2 +. En un metaanálisis²¹⁵ de 7 estudios prospectivos de pacientes con cáncer de mama que recibieron neoadyuvancia se vio que la SLE de las pacientes con RPC fue significativamente mejor (RR=0,446) que las pacientes con enfermedad residual. En el análisis por subtipos, se vio que la RPC se asoció con la mejora en la SLE en los subtipos Luminal B/HER-2- (p=0,005), HER-2+ (p<0,001) y triple negativo (p<0,001).

1.1.7.4. TRATAMIENTO HORMONAL

Varios metaanálisis han demostrado que la terapia endocrina mejora la supervivencia y reduce la recurrencia de las mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos con expresión de receptores hormonales en el tumor, y con un perfil de toxicidad asumible. Por tanto, existe un amplio consenso en que estas pacientes deben recibir terapia endocrina adyuvante^{182,216,217}.

La definición de menopausia es importante para valorar las diferentes opciones en el tratamiento endocrino. Siguiendo la definición de la NCCN¹⁸²:

DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA:

- Mujeres sometidas previamente a una ooforectomía bilateral.
- Mujeres de 60 años en adelante.
- Mujeres menores de 60 años y amenorrea durante 12 meses o más en la ausencia de tamoxifeno, toremifeno, quimioterapia o supresión ovárica, y FSH y estradiol sérico en el intervalo posmenopáusico.
- Mujeres menores de 60 años con tamoxifeno o toremifeno con FSH y estradiol sérico en niveles posmenopáusicos.

En mujeres premenopausicas, antes de la adyuvancia con QMT, la amenorrea no debe utilizarse como indicador de estado menopáusico ya que puede estar inducida por el tratamiento y la función ovárica estar preservada. En estos casos, la medida seriada de la FSH y/o el estradiol son necesarios para garantizar el estado posmenopáusico si se valora el utilizar un inhibidor de la aromatasa (IA).

Las mujeres que no cumplan con la definición de menopausia deben ser consideradas como pacientes premenopáusicas y se tratan utilizando tamoxifeno como terapia hormonal. La adición de la supresión ovárica, temporal (agonistas GnRH) o permanente (ablación ovárica), a la terapia hormonal adyuvante depende del riesgo de recurrencia. En las mujeres con alto riesgo, estadios II-III, que normalmente reciben QMT adyuvante; o los estadios I-II con mayor riesgo de recurrencia, en los que se puede considerar la QMT adyuvante, se puede ofrecer, además de tamoxifeno, la supresión ovárica. En estos casos, la adición de la supresión ovárica se ha visto que mejora la SLE y la recurrencia local y a distancia en comparación con la utilización sola de tamoxifeno²¹⁸.

En mujeres de bajo riesgo de recurrencia, como son los estadios I sin QMT o tumores de 1 cm o menores sin afectación ganglionar, se ofrece tratamiento con tamoxifeno como terapia de agente único²¹⁸.

Para las mujeres con cáncer de mama de alto riesgo, algunos estudios han analizado los resultados de la supresión ovárica más exemestano en lugar de tamoxifeno. En 2003, el IBCSG inició dos ensayos aleatorizados en pacientes premenopáusicas, el ensayo de la supresión de la función ovárica (SOFT) y el ensayo tamoxifeno y

exemestano (TEXT). El ensayo SOFT²¹⁹ comparaba el tamoxifeno, la combinación de tamoxifeno más supresión ovárica, y la combinación de exemestano además de la supresión ovárica. Con una mediana de seguimiento de 67 meses, hubo un beneficio de la adición de la supresión ovárica en la reducción del riesgo de recurrencia del cáncer de mama, tanto para exemestano (34%) como para tamoxifeno (28%), con una mejora del 10-15% a 5 años en el intervalo libre de cáncer de mama con exemestano más supresión ovárica en comparación con tamoxifeno más supresión ovárica o tamoxifeno solo. Además, en el subgrupo de mujeres de menos de 35 años, hubo una tendencia a favorecer el uso de la supresión ovárica con exemestano frente a tamoxifeno más supresión ovárica.

El ensayo tamoxifeno y exemestano (TEXT)²²⁰ fue un ensayo aleatorizado que compara la combinación de tamoxifeno más supresión ovárica y la combinación de exemestano además la supresión ovárica. Se observó una mejora de un 5-15% a 5 años en el intervalo libre de cáncer de mama con exemestano más supresión ovárica, en comparación con tamoxifeno más supresión ovárica, en pacientes de riesgo de recurrencia que recibieron QMT.

Un análisis combinado de los resultados de TEXT y SOFT²²¹ sugiere que las pacientes asignadas para recibir exemestano más supresión ovárica tienen una mejora estadísticamente significativa en la reducción de las recurrencias (SLE a 5 años del 91,1%) en comparación con los de tamoxifeno más supresión ovárica (SLE del 87,3%; HR=0,72; IC 95%: 0,60-0,85; p<0,001).

En la mayoría de las mujeres con cáncer de mama después de la menopausia se administra un IA en lugar de tamoxifeno. Mientras que los IA se asocian con mejores resultados en comparación con el tamoxifeno, ambos agentes reducen las recidivas y la aparición de nuevos casos de cáncer de mama primario²²¹.

1.1.7.5. TERAPIAS BIOLÓGICAS

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con varios subtipos biológicos que difieren en el comportamiento y la evolución natural. La amplificación o sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2) está presente en aproximadamente el 15-25% de los cánceres de mama y está asociada con un comportamiento más agresivo del tumor que incluye alto grado, aumento de las tasas de crecimiento, metástasis sistémica temprana y disminución de las tasas de SLE y SG^{222,223}.

En la actualidad, las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano que cumplen los criterios de positividad de HER2 se tratan con quimioterapia y trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al dominio extracelular de la proteína HER2. Esta indicación se basa en los resultados de cuatro grandes ensayos aleatorizados llevados a cabo para evaluar la eficacia (SLE y SG) del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo en estadio temprano²²²⁻²²⁴.

Los ensayos NSABP-B31 y NCCTG-N9831²²⁴, iniciados en el año 2000, compararon los resultados de utilizar quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab concurrente en mujeres con cáncer de mama HER2-positivo, mayoritariamente con afectación ganglionar al diagnóstico, intervenidas quirúrgicamente. La diferencia absoluta en la SLE entre el grupo trastuzumab y el grupo control fue de un 12% a los tres años. La terapia con trastuzumab se asoció con un 33% de reducción en el riesgo de muerte ($p=0,015$). Con una mediana de seguimiento de 8,4 años, la adición de trastuzumab al tratamiento resultó en una mejora del 37% en la SG y del 40% en la SLE²²⁵.

El ensayo HERA²²², iniciado en 2001, evaluó la eficacia del tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, con o sin afectación ganglionar al diagnóstico, que habían completado el tratamiento locorregional y al

menos 4 ciclos de QMT neoadyuvante o adyuvante. El beneficio absoluto en términos de SLE para la terapia con trastuzumab fue de un 8,4% a los 2 años. La diferencia en SG no fue estadísticamente significativa.

El ensayo BCIRG²²³, iniciado en 2001, evaluó la eficacia del tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo tratadas con regímenes de QMT sin antraciclinas. Las más de 3.000 pacientes que participaron en el ensayo, se asignaron al azar a 3 grupos: uno que recibió doxorrubicina y ciclofosfamida, seguido de docetaxel (AC-T), otro con el mismo régimen más trastuzumab (AC-T más trastuzumab) y el tercero con docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH). No se encontraron diferencias significativas en la eficacia (SLE y SG) entre los dos regímenes de trastuzumab, mientras que ambos fueron superiores a AC-T. Las tasas de eventos cardíacos fueron significativamente mayores en el grupo que recibió AC-T más trastuzumab que en el grupo TCH ($p < 0,001$).

En un metaanálisis posterior²²⁶, de 8 ensayos que comparan la eficacia de quimioterapia más trastuzumab versus quimioterapia sola en pacientes HER2-positivo, se informa de una mejoría en la SLE (HR=0,60, IC 95%:0,50-0,71) y la SG (HR=0,66, IC 95%:0,57-0,77) con la adición de trastuzumab al tratamiento. La mejoría en la SLE fue independiente de la duración del tratamiento con trastuzumab o la secuencia de administración con la QMT, mientras que la mejora en la SG se asoció con un tratamiento con trastuzumab durante 12 meses y con la administración simultánea de trastuzumab con QMT pero no con el tratamiento secuencial de QMT seguida de trastuzumab como agente único.

La utilización de pertuzumab junto con trastuzumab y quimioterapia en neoadyuvancia en pacientes HER-2+ se contempla desde 2014 en las directrices del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁸². Entre las recomendaciones de la 15ª Conferencia Internacional de Consenso del Cáncer de Mama de St. Gallen¹²² se

incluye el uso de la terapia dual anti-HER-2 en neoadyuvancia con pertuzumab y trastuzumab y quimioterapia para cánceres HER-2+ como una opción aceptada. Estas recomendaciones se apoyan en los resultados del ensayo NeoSphere²²⁷ que mostraron que las pacientes que recibieron terapia neoadyuvante basada en pertuzumab combinado con trastuzumab y docetaxel tuvieron una mejoría significativa (16,8%) en la RPC (49 de 107 pacientes (46%), IC 95%: 36,1-55,7), en comparación con las pacientes que recibieron trastuzumab más docetaxel (31 de 107 pacientes (29%), IC 95%: 20,6-38,5; p=0,0141). Además, los resultados a 5 años del ensayo²²⁸ evidencian una mejora en la SLE con la terapia neoadyuvante basada en pertuzumab combinado con trastuzumab y docetaxel (84%, IC 95%: 72-91) frente al grupo con trastuzumab y docetaxel (81%, IC 95%: 72-88) (RR=0,69, IC 95%: 0,34-1,40).

El ensayo de APHINITY²²⁹, evalúa el papel de la adición de pertuzumab a trastuzumab y quimioterapia en el contexto de tratamiento adyuvante de pacientes con tumores HER-2+ en estadios iniciales. En el análisis de la SLE a 3 años se recogen 189 eventos (7,8%) en el grupo pertuzumab y 230 (9,5%) en el grupo placebo (RR=0,82, IC 95%: 0,68-0,99; p=0,04). En el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar, que supone el 63% de los casos, se registran 139 eventos (9,2%) en el grupo de pertuzumab y 181 (12,1%) en el grupo placebo (RR=0,77, IC 95%: 0,62-0,96, p=0,02). Ante estos resultados, los autores concluyen que el uso de pertuzumab junto con quimioterapia y trastuzumab como tratamiento adyuvante puede mejorar los resultados de las pacientes con cáncer de mama HER2+ en estadio temprano. Además, el efecto del tratamiento puede ser más detectable entre las pacientes con mayor riesgo de recaída, como es el caso de las pacientes afectación ganglionar.

1.1.8. SEGUIMIENTO

1.1.8.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

El número de pacientes que sobreviven a un cáncer de mama sigue aumentando con el paso del tiempo debido al envejecimiento de la población y a las mejoras en el diagnóstico precoz y los tratamientos actuales. La Sociedad Estadounidense del Cáncer y el Instituto Nacional del Cáncer estimaron en 2016²³⁰ el número de supervivientes de cáncer presentes y futuros usando los datos de los registros del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER). Entre las mujeres estadounidenses, el cáncer de mama es el más prevalente y, en 2016, se estima que había más de 3,5 millones de mujeres con antecedentes de cáncer de mama invasivo. Aproximadamente el 75% de estas mujeres estarían por encima de los 60 años y solo un 7% por debajo de los 50 años. Entre las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadio inicial (etapa I o II), el 61% se someten a cirugía conservadora (la mayoría también recibe terapia adicional) y el 36% reciben una mastectomía. Un porcentaje mucho menor de pacientes en estadio III se intervienen de cirugía conservadora (21%), mientras que el 72% se someten a mastectomía. Las pacientes con enfermedad en estadio IV a menudo reciben RDT y/o QMT sola (48%). Entre las mujeres con cáncer de mama con RH+ en cualquier etapa, el 79% reciben HT.

Las tasas de SG en las pacientes con cáncer de mama en EEUU han mejorado en las últimas 3 décadas y son actualmente del 89%, 83% y el 78% a 5 años, 10 años y 15 años, respectivamente²³⁰.

Según los resultados del EUROCORE-5²³¹, que recoge los datos de supervivencia de cáncer de 29 países europeos, en 2000-2007 se diagnosticaron en Europa más de 1,1 millones de casos de cáncer de mama y la supervivencia a 5 años fue del 82%. La supervivencia en el grupo de 15-44 años fue del 86% y disminuyó con la edad siendo del 72% en el grupo de mujeres >75 años.

Los datos de España muestran 18.477 casos en el periodo 2000-2007, con una supervivencia del 83% a 5 años, ligeramente superior a la media europea. La supervivencia por grupos de edad también se mantuvo por encima de la media europea (88% en 15-44 años y 74% en >75 años).

El último informe anual de la Sociedad Española de Oncología Médica²³² muestra que, en 2012 en España, se diagnosticaron 25.215 nuevas pacientes con cáncer de mama, su mortalidad fue de 6.075 pacientes, por lo que la supervivencia acumulada a 5 años fue de 104.210 casos.

1.1.8.2. RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La mayoría de las recidivas del cáncer de mama se producen durante los primeros 5 años tras el diagnóstico, sobre todo en las pacientes con tumores sin expresión de RH^{127,128}. Sin embargo, algunas recurrencias ocurren mucho más tarde. En un estudio de más de 2.800 pacientes con cáncer de mama en estadios I, II o III que no presentaban evidencia de recidiva 5 años después del tratamiento con QMT adyuvante o neoadyuvante²³³, la SLE en los siguientes 5 y 10 años fue del 89% y 80%, respectivamente. Los riesgos de recidiva a 5 años para las pacientes con cánceres en estadios I, II y III fueron del 7% (IC 95%: 3%-15%), 11% (IC 95%: 9%-13%) y 13% (IC 95%: 10%-17%), respectivamente (p=0,02). En el análisis multivariante, los factores que se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia 5 años después de la QMT fueron el estadio III vs estadio I (HR=2,49, IC 95%: 1,33-4,66; p=0,004), el estadio II vs estadio I (HR=2,13, IC 95%: 1,21-3,75; p=0,009), y los tumores con RH+ (RE+ y/o RP+) no tratados con HT frente a tumores con RH- (HR=1,84; IC 95%: 1,19-2,87; p=0,006). Las pacientes con tumores con RH+ que fueron tratadas con HT tuvieron aproximadamente un 50% más de riesgo de recurrencia que las pacientes con RH-

pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR=1,49; IC 95%: 0,95-2,34; p=0,08). Las pacientes con tumores grado III tenían un menor riesgo de recurrencia que las pacientes con tumores grado I (HR=0,47; IC 95%: 0,23-0,95; p=0,036). Aunque en este estudio la expresión de RH y el bajo grado se asocian con un pronóstico favorable inicial, a largo plazo presentan un mayor riesgo de recidiva.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La determinación de los receptores de andrógenos (RA) se ha utilizado para predecir la agresividad en diferentes poblaciones de células tumorales de cáncer de mama. Dicha utilización, junto con la determinación de otros marcadores pronósticos y predictivos validados en cáncer de mama, permite identificar cuáles de las pacientes presentan un tumor más agresivo, y por tanto, permitiría planificar un tratamiento y un seguimiento más personalizado en función de cada caso.

Además, la expresión de receptores hormonales, incluidos los RA, supone un aspecto fundamental en el tratamiento sistémico del cáncer de mama mediante hormonoterapia. El conocimiento más exhaustivo del comportamiento de los tumores que expresan y no expresan RA puede suponer nuevas opciones terapéuticas que permitan actuaciones efectivas en pacientes en las que en la actualidad no son posibles.

Como hipótesis de trabajo se considera que las pacientes cuyos tumores expresan RA tienen un mejor pronóstico en cuanto a agresividad tumoral y supervivencia que las que no lo expresan.

3. OBJETIVOS

- Conocer la incidencia de la expresión de RA en una serie clínica.
- Estudiar la relación con variables pronósticas epidemiológicas, clínico-diagnósticas y terapéuticas conocidas.
- Estudiar la relación con otras variables histopatológicas e inmunohistoquímicas de conocido valor pronóstico.
- Analizar el valor pronóstico para SGE y SLE de la expresión de RA.
- Investigar el interés pronóstico de la expresión de RA para SGE y SLE en función del estadio TNM.
- Investigar el valor pronóstico de la expresión de RA para SGE y SLE estratificado por la expresión de RE.

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo observacional.

4.2. POBLACIÓN

Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama invasivo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en el periodo comprendido de Febrero de 2004 a Abril de 2012.

4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes intervenidas de carcinoma invasivo de mama en el servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, entre 2004-2012.
- Tumores a los que se determinó mediante inmunohistoquímica la expresión de RA.

4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cáncer de mama en el varón.
- Carcinoma ductal in situ.

4.4. VARIABLES

Las variables registradas se agruparon en: epidemiológicas, clínico-diagnósticas, histopatológicas, inmunohistoquímicas, terapéuticas y de seguimiento.

4.4.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

- Edad: la edad de la paciente, en años, al momento del diagnóstico del cáncer de mama.
- Edad de la menarquia: edad, en años, a la que la paciente presentó su primera menstruación.
- Menopausia: presencia o ausencia de estado de menopausia de la paciente al diagnóstico del cáncer de mama. Se ha considerado menopausia la ausencia de menstruaciones durante, al menos, un año o tras ooforectomía bilateral.
- Edad de la menopausia: edad, en años, a la que la paciente presentó su última menstruación.
- Gestaciones: presencia o ausencia de gestaciones a término previas al diagnóstico de cáncer de mama.
- Nº Gestaciones: número de gestaciones a término previas al diagnóstico de cáncer de mama.
- Edad primigesta: edad, expresada en años, de la primera gestación a término de la paciente.
- Lactancia materna: amamantamiento o no tras al menos una de las gestaciones de la paciente, y durante, al menos, tres meses.
- Tabaquismo: presencia o ausencia de hábito tabáquico por parte de la paciente.
- ACO/THS: utilización previa o no de tratamiento anticonceptivos hormonales o terapia hormonal sustitutiva.

- Antecedentes familiares: presencia o ausencia de antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama, ovárico o próstata en varón.
- Antecedentes de patología mamaria: presencia o ausencia de antecedentes personales de patología mamaria. Las pacientes con antecedentes de patología mamaria previa se clasificaron en patología benigna y patología maligna.
- Biopsia previa: presencia o ausencia de antecedente de biopsia mamaria previa incluyendo patología benigna como maligna.
- Recidiva: presencia o ausencia de recidiva en las pacientes que previamente desarrollaron un cáncer de mama.

4.4.2. VARIABLES CLINICO-DIAGNÓSTICAS

- Palpabilidad: evidencia clínica a la palpación de la lesión durante la exploración clínica.
- Lesión: tipo de lesión clasificada como nódulo palpable, lesión no palpable (LNP) (incluyendo nódulo, microcalcificaciones, alteración estructural o asimetrías) y carcinoma localmente avanzado de mama (CLAM) ó carcinoma inflamatorio de mama (CIM).
- BI-RADS: categoría de la clasificación radiológica BIRADS al diagnóstico según los criterios de la ACR⁸⁵.
- MIBI: utilización o no de gammagrafía Tc-99m MIBI para el diagnóstico. En los casos en los que se realizó, las pacientes se han clasificado en positivo o negativo, en función del resultado de la gammagrafía, teniendo en cuenta una mayor captación del trazador por la lesión respecto al fondo del parénquima mamario.

4.4.3. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS

- Tamaño: diámetro máximo de la lesión en su estudio patológico macroscópico. En los casos en los que se detectan varias lesiones, se ha utilizado el diámetro máximo de la lesión mayor.
- T: tamaño de la lesión clasificado, según los criterios de la clasificación TMN de la AJCC, en T0 cuando no evidencia de lesión tumoral en la mama, T1 cuando el tumor mide 2 cm o menos, T2 cuando es mayor de 2cm y hasta 5 cm, T3 cuando es mayor de 5 cm y T4 cuando se trata de un tumor de cualquier tamaño que afecta la pared torácica o la piel.
- Número: número de lesiones identificadas en la pieza. Se catalogan como único, cuando se trata de una sola lesión; multifocal, cuando son varias lesiones en el mismo cuadrante; y multicéntrico, cuando son varias lesiones en diferentes cuadrantes de la misma mama. Esta variable se agrupó en la de focalidad.
- Focalidad: se diferencia entre lesiones únicas y lesiones múltiples (ya sean multifocales o multicéntricas).
- Tipo histológico: clasificado como CDI tipo NOS, CLI y CDI variantes especiales, donde se incluye carcinoma medular, carcinoma micropapilar, carcinoma papilar intraquístico, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma infiltrante mixto.
- Diferenciación: diferenciación tumoral utilizando la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston-Ellis¹⁰²:
 - Formación de cordones o túbulos:
 - > 75%: 1 punto.
 - 10-75% del tumor: 2 puntos.
 - < 10% del tumor: 3 puntos.
 - Pleomorfismo nuclear: en relación a la forma y tamaño respecto a las

células epiteliales normales.

- Variabilidad escasa: 1 punto.
- Variabilidad moderada: 2 puntos.
- Variabilidad marcada: 3 puntos.
- Mitosis por campo a 40 aumentos:
 - ≤ 7 mitosis: 1 punto.
 - 8-14 mitosis: 2 puntos.
 - ≥ 15 mitosis: 3 puntos.

Las lesiones se han catalogado en bien (Grado I, 3-5 puntos), moderadamente (Grado II, 6-7 puntos) y mal diferenciado (Grado III, 8-9 puntos).

- Márgenes: distancia más próxima de la lesión o lesiones al margen de la pieza, en mm.
- Invasión linfocelular: presencia o ausencia de invasión linfocelular en la pieza.
- Afectación ganglionar: presencia o ausencia de ganglios afectados en el estudio histológico.
- GC: realización o no de la BSGC. En los casos en los que se ha realizado se divide en GC negativo-CTA, micrometástasis y macrometástasis.
- Número de GC axila: número de GC aislados en la axila en las pacientes en las que se ha realizado dicha técnica.
- Número de ganglios linfadenectomía axilar: número de ganglios aislados en las pacientes que se ha realizado la linfadenectomía axilar.
- Número de ganglios positivos axila: número de ganglios afectados en la linfadenectomía axilar en las pacientes que se ha realizado dicha técnica.

4.4.4. VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

4.4.4.1. METODOLOGÍA

Para la determinación de las variables inmunohistoquímicas estudiadas se realizó el siguiente procedimiento:

a) Se realizaron cortes histológicos de los bloques de parafina, de 3 micras de espesor que se montaron sobre portaobjetos tratados, especiales para inmunohistoquímica (Dako, Barcelona, España).

b) Las secciones histológicas se secaron en estufa a 37° C durante 24 horas y al menos 1 hora a 60°C, para facilitar su adhesión.

c) Se desparafinaron e hidrataron según procedimiento estándar.

d) Desenmascaramiento antigénico: fue realizado en un solo paso y de manera automática en un módulo PT (Thermo Fisher, California, USA) a 95°C durante 20 minutos con 1,5L del tampón de desenmascaramiento adecuado para cada anticuerpo (ver Tabla A).

e) Procedimiento inmunoenzimático con polímero universal conjugado con peroxidasa en inmunoteñidor.

Los anticuerpos utilizados, el patrón predominante de tinción, la clona de procedencia, la dilución y tipo de desenmascaramiento empleados para cada anticuerpo así como la casa comercial de donde se obtuvieron se especifican en la tabla A.

Las inmunotinciones fueron realizadas en un inmunoteñidor modelo Autostainer480 (LabVision, California, USA) con capacidad para teñir 48 portaobjetos de forma simultánea y que sigue el proceso que se especifica a continuación:

- Una vez colocados los portaobjetos en horizontal en las gradillas del inmunoteñidor y cubiertas las muestras completamente con tampón TBS 1x (Master Diagnóstica), se procede al diseño de la plantilla de reactivos con el software del inmunoteñidor. A continuación se purgan las bombas de las soluciones de lavado (tampón TBS 1x+Tween20 al 0,05% y agua destilada+Tween20 al 0,05%) y se comprueba la adecuada colocación de los diferentes reactivos, para que el brazo mecánico del inmunoteñidor proceda a:

- Dispensar sobre la sección tisular 300 microlitros de la solución de bloqueo de la peroxidasa endógena (Master Diagnóstica), durante 10 minutos a temperatura ambiente (TA).

- Lavar durante 3 minutos con tampón TBS 1x+Tween20 al 0,05% y drenar por inyección de aire el tampón de lavado.

- Incubar con 300 microlitros del anticuerpo primario prediluido (“listo para usar”) durante 30 minutos a TA.

- Lavar durante 3 minutos con tampón TBS 1x+Tween20 al 0,05% y drenar por inyección de aire el tampón de lavado.

- Incubar con 300 microlitros del polímero universal conjugado con peroxidasa “listo para uso” que reconoce anticuerpos monoclonales y policlonales obtenidos en ratón y conejo (Master Diagnóstica), durante 30 minutos a TA.

- Lavar durante 3 minutos con tampón TBS 1x+Tween20 al 0,05% y drenar por inyección de aire el tampón de lavado.

- Incubar con 300 microlitros del Diaminobenzidina (DAB) (Master Diagnóstica) durante 10 minutos a TA (preparar de los viales concentrados el reactivo “listo para uso” en el momento de su utilización).

- Lavar durante 3 minutos con la solución agua destilada+Tween20 al 0,05%.

f) Los portaobjetos con las secciones tisulares inmunoteñidas, que deben permanecer húmedas, se colocan en una gradilla que se deposita en un cristalizador de Schefferdecker con agua corriente.

g) Se realiza la contratinción con hematoxilina (Master Diagnóstica) por inmersión durante 1 minutos a TA. Se sacan las preparaciones y se llevan a un cristalizador de Schefferdecker con agua que se deja bajo el grifo (sin que caiga directamente el agua sobre las preparaciones) para eliminar el exceso del colorante y azulear la hematoxilina.

h) Se deshidratan y aclaran, a temperatura ambiente, en el interior de una cámara de extracción de gases, mediante inmersión en baños de etanol de gradación creciente y baños de xileno según el esquema siguiente:

1 baño de agua destilada, 1 baño de etanol al 30%, 1 baño de etanol al 70%, 1 baño de etanol al 80%, 2 baños de etanol absoluto, durante 1 minuto cada uno y 3 baños de xileno durante 5 minutos cada uno.

i) Se coloca el cubreobjetos con dos gotas de medio de montaje (EUKITT), se drena el exceso de medio de montaje sobre papel de filtro y se seca el porta con un trapo.

j) Etiquetado definitivo de los portaobjetos.

k) Visualización al microscopio de las secciones inmunoteñidas.

TABLA A: Características técnicas de los marcadores inmunohistoquímicos utilizados en el estudio					
Marcador	Patrón de tinción	Clona	Dilución	Recuperación antigénica	Laboratorio comercial
RE	Nuclear	1D5	Prediluido	Tris high pH9	DAKO
RP	Nuclear	PgR 636	Prediluido	Tris high pH9	DAKO
RA	Nuclear	AR441	Prediluido	Tris high pH9	DAKO
HER2	Membrana	c-erbB-2	Prediluido	Tris high pH9	DAKO
P53	Nuclear	DO-7	Prediluido	Tris high pH9	DAKO
Ki67	Nuclear	MIB-1	Prediluido	Tris low pH6	DAKO

4.4.4.2. VALORACIÓN DEL PATRÓN DE TINCIÓN

Se realizó el estudio de todos los casos mediante el examen microscópico por dos patólogos de forma no simultánea e independiente, contrastándose los resultados y reevaluándose para aquellos con un discrepancia en la puntuación superior a 2.

En la valoración de la expresión inmunohistoquímica se consideró necesario la presencia mínima de 100 células para ser incluida dentro del estudio, realizándose la valoración íntegra de cada “disco” o cilindro. En caso de un número inferior se codificó como “no valorable”, considerándose como caso perdido estadísticamente. Tanto la intensidad como la extensión de la tinción fueron valoradas usando un sistema de puntuación semicuantitativo, teniendo en cuenta el patrón de tinción característico para cada anticuerpo (según el prospecto de la casa comercial y la descripción del mismo en la literatura).

- RE: En su categorización, se consideró positiva la expresión de más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.
- RP: En su categorización, al igual que en el RE, se consideró positiva la expresión de más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.

- RA: En su categorización, como en los anteriores RH, se consideró positiva la expresión de más del 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.
- Herceptest: Se ha considerado positiva la sobreexpresión definida por +++ y los casos ++ o equívocos, con positividad en la técnica de hibridación (CISH).
- Ki 67: En la categorización del mismo se considera positiva la expresión de más del 14% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.
- p53: Se ha considerado positiva la sobreexpresión que supere el 10% de las células cuantificadas sobre 10 campos de gran aumento.

A efectos de su análisis, se han definido dos formas de clasificar los casos atendiendo a la expresión o sobreexpresión de los diferentes marcadores inmunohistoquímicos:

1. Perfil IHQ: clasificación del perfil de expresión molecular en: Luminal, cuando hay expresión de RH con independencia de la sobreexpresión de HER-2, HER-2+, cuando no existe expresión de RH pero sí sobreexpresión de HER-2, y Triple negativo, cuando no se expresan RH ni existe sobreexpresión de HER-2.
2. Subperfil IHQ luminal: clasificación del perfil de expresión molecular diferenciando los subtipos luminales. Se divide en Luminal A, cuando se expresan RH y el K67 es menor del 14%, Luminal B, cuando se expresan RH y el K67 es mayor al 14%, Luminal B-HER-2, cuando a las características de Luminal B se añade la sobreexpresión de HER-2, HER-2+, cuando no se expresan RH y existe sobreexpresión de HER-2, y Triple negativo, cuando no se expresan RH ni existe sobreexpresión de HER-2.

4.4.5. VARIABLES TERAPÉUTICAS

- Técnica: tipo de técnica quirúrgica utilizada en la mama, distinguiendo cirugía conservadora o mastectomía.
- Axila: tipo de técnica quirúrgica utilizada en la axila: GC, LA tras GC, LA o ninguna técnica quirúrgica.
- Radioterapia: utilización de radioterapia adyuvante durante el tratamiento. Se distinguen: paciente sin radioterapia, radioterapia de la mama o radioterapia de mama y axila.
- QMT: utilización o no de QMT adyuvante durante el tratamiento.
- Tipo QMT: se consideraron las pacientes sin QMT, las pacientes con CMF, QMT sin taxanos y QMT con taxanos.
- Neoadyuvancia: utilización o no de QMT primaria durante el tratamiento.
- HT: utilización o no durante el tratamiento de terapia hormonal adyuvante.
- Pauta HT: se distinguieron pacientes sin HT, utilización de TMX o utilización de IA.
- Terapias biológicas: utilización o no de Trastuzumab durante el tratamiento adyuvante.

4.4.6. VARIABLES DE SEGUIMIENTO

- SLE o supervivencia libre de enfermedad específica para cáncer de mama: como seguimiento en meses sin evidencia de recidiva de la enfermedad local ni aparición a distancia desde la cirugía.
- SLE (%): número y porcentaje de pacientes asintomáticas respecto del total.
- SG o supervivencia global específica para cáncer de mama: como seguimiento en meses desde la cirugía hasta la última revisión o la defunción por causa relacionada con el cáncer de mama.
- SG (%): número y porcentaje de pacientes supervivientes respecto del total.

4.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencia y porcentaje relativo en la población. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación típica estándar (DE) y rango.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas mediante análisis de tablas de contingencia con el test de χ^2 de Pearson. En las variables cuantitativas, que siguen una distribución normal, para la comparación de las medias de muestras independientes se ha utilizado la prueba de la T de Student.

Se ha realizado análisis univariante, multivariante (mediante análisis discriminante y regresión lineal), y modelos de regresión logística en 5 pasos. Los resultados se presentan con la OR, su intervalo de confianza del 95% y el nivel de significación (p).

Para la realización de los cálculos se empleó el paquete de programas estadísticos SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versión 22).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE

5.1.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Se estudiaron un total de 357 mujeres que cumplieron los criterios de selección. Las pacientes tenían edades comprendidas entre los 27 y los 87 años, con una edad media de 54,90 años. La edad media de la menarquia fue de 12,56 años. El 41,1% eran premenopáusicas y el 58,9% postmenopáusicas. El 16,2% eran nuligestas al diagnóstico y el 83,8% que habían presentado gestaciones previas, con una edad media del primer embarazo de 25,18 años. El 15,7% de nuestras pacientes habían utilizado alguna vez tratamiento hormonal y el 22,7% presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama. Todos los resultados epidemiológicos se detallan en la Tabla 1.1

TABLA 1.1: VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS			
Edad (n=357)	54,90±13,414 (23-87)	Lactancia materna (n=347)	
		- No	108 (31,1%)
		- Si	239 (68,9%)
Edad menarquia (n=346)	12,56±1,548 (8-18)	Tabaquismo (n=353)	
		- No	276 (78,2%)
		- Si	77 (21,8%)
Menopausia (n=355)		ACO/THS (n=351)	
- No	146 (41,1%)	- No	296 (84,3%)
- Si	209 (58,9%)	- Si	55 (15,7%)
Edad menopausia (n=203)	48,67±5,251 (32-59)	Ant. Familiares (n=352)	
		- No	272 (77,3%)
		- Si	80 (22,7%)
Gestaciones (n=352)		Ant. Patología mamaria (n=354)	
- No	57 (16,2%)	-No	297 (83,9%)
- Si	295 (83,8%)	-Benigna	39 (11%)
		-Maligna	18 (5,1%)
Nº Gestaciones (n=295)	3,06±1,480 (1-8)	Biopsia previa (n=349)	
		- No	307 (88%)
		- Si	42 (12%)
Edad primigesta (n=243)	25,18±4,582 (16-41)	Recidiva (n=356)	
		- No	348 (97,8%)
		- Si	8 (2,2%)

5.1.2. VARIABLES CLINICO-DIAGNOSTICAS

En la muestra, la lesión fue palpable durante la exploración física en el 81,2% de los casos. El 9,2% se correspondían con CLAM o CIM. En relación a la categoría BI-RADS, la mayoría (78,4%) fueron catalogados como BI-RADS 4. La gammagrafía con Tc-99m MIBI se utilizó en el diagnóstico en el 31,9%. Los resultados se muestran en la Tabla 1.2.

TABLA 1.2: VARIABLES CLINICO-DIAGNÓSTICAS	
Palpable (n=356)	
- No	67 (18,8%)
- Si	289 (81,2%)
Lesión (n=357)	
- Nódulo	283 (79,3%)
- LNP	41 (11,5%)
- CLAM/CIM	33 (9,2%)
BI-RADS (n=357)	
- 0	8 (2,2%)
- 4	280 (78,4%)
- 5	69 (19,3%)
Mibi (n=357)	
- No	243 (68,1%)
- Positivo	84 (23,5%)
- Negativo	30 (8,4%)

5.1.3. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS

El tamaño medio de la lesión estaba comprendido entre 0 y 130 mm, con un tamaño medio de 25,11mm. El 87,1% presentaban un nódulo único mientras que el 12,9% tenían múltiples nódulos (9,2% multifocales y 3,6% multicéntricos). El 40,2% eran tumores mal diferenciados y en el 52,6% existía afectación ganglionar. Se realizó BSGC en el 54% de los casos. En 226 pacientes se realizó linfadenectomía axilar y se

aislaron entre 1 y 52 ganglios. El tipo histológico más prevalente fue el CDI tipo NOS (87,1%), seguido del CLI (7,3%). Los resultados se detallan en la Tabla 1.3

TABLA 1.3 VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS		
Tamaño (n=354)	25,11±16,74 (0-130)	GC (n=357) - No GC 164 (45,9%) - Negativo-CTA 125 (35%) - Micrometástasis 18 (5%) - Macrometástasis 50 (14%)
T (n=357)		Nº GC axila (n=193) 4,20±6,36 (0-42)
3. T0	1 (0,3%)	
4. T1	171 (47,9%)	
5. T2	155 (43,4%)	
6. T3	23 (6,4%)	
7. T4	7 (2%)	
Número (n=357)		Nº G Inf axilar (n=226) 1,50±0,66 (1-4)
- Único	311 (87,1%)	
- Multifocal	33 (9,2%)	
- Multicéntrico	13 (3,6%)	
Focalidad (n=357)		Nº G+ axila (n=226) 17,69±8,07 (1-52)
- Único	311 (87,1%)	
- Múltiple	46 (12,9%)	
Diferenciación (n=348)		Tipo histológico (n=357)
- Mal	140 (40,2%)	- CDI tipo NOS 311 (87,1%)
- Moderado	139 (39,9%)	- CLI 26 (7,3%)
- Bien	69 (19,8%)	- CDI variantes especiales 20 (5,6%)
		o CDI Medular 10 (2,8%)
		o CDI Mucinoso 4 (1,1%)
		o CDI Micropapilar 3 (0,8%)
		o CDI Papilar intraquístico 1 (0,3%)
		o CDI Tubular 1 (0,3%)
		o CDI Mixto 1 (0,3%)
Afectación ganglionar (n= 352)		Márgenes (n=355) 9,99±7,76 (0-40)
- N-	167 (47,4%)	
- N+	185 (52,6%)	
		Invasión linfovascular (n=351)
		- No 260 (74,1%)
		- Si 91 (25,9%)

5.1.4. VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

El 74,8% y el 56,9% de las pacientes presentaban expresión de RE y de RP respectivamente. En 168 pacientes los RA eran positivos (47,1%). En el 11,8% se encontró sobreexpresión de HER2. El perfil de expresión molecular más frecuente fue luminal (77,1%), principalmente luminal A (56,3%). Los resultados se detallan en la Tabla 1.4.

TABLA 1.4 VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS	
RE (n=357)	
- Negativo	90 (25,2%)
- Positivo	267 (74,8%)
RP (n=357)	
- Negativo	154 (43,1%)
- Positivo	203 (56,9%)
RA (n=357)	
- Negativo	189 (52,9%)
- Positivo	168 (47,1%)
Herceptest (n=357)	
- Negativo	315 (88,2%)
- Positivo	42 (11,8%)
Ki 67 (n=356)	
- <14%	243 (68,3%)
- ≥14%	113 (31,7%)
P 53 (n=352)	
- Negativo	280 (79,5%)
- Positivo	72 (20,5%)
Perfil IHQ (n=357)	
- Luminal	275 (77,1%)
- HER-2+	21 (5,9%)
- Triple Negativo	61 (17,1%)
Subperfil IHQ luminal (n=357)	
- Luminal A	201 (56,3%)
- Luminal B	52 (14,6%)
- Luminal-Her 2	22 (6,2%)
- HER-2+	21 (5,9%)
- Triple Negativo	61 (17,1%)

5.1.5. VARIABLES TERAPÉUTICAS

En el 55,2% de las pacientes se realizó mastectomía como técnica quirúrgica sobre la mama. En la axila, en el 35,6% se realizó la técnica de BSGC, con linfadenectomía posterior en el 19% y linfadenectomía de entrada en el 44%. El 74,4% recibió RDT y el 71,3% recibió QMT, siendo el esquema más frecuente el que incluía taxanos (35,9%). El 78% de las pacientes recibieron HT. En un 8,2% de las pacientes se utilizó Trastuzumab en el tratamiento. Los resultados se detallan en la Tabla 1.5.

TABLA 1.5 VARIABLES TERAPÉUTICAS	
Técnica (n=357)	
- Conservadora	160 (44,8%)
- Mastectomía	197 (55,2%)
Axila (n=357)	
- No Qx Axila	5 (1,4%)
- GC	127 (35,6%)
- LA tras GC	68 (19%)
- LA	157 (44%)
RDT (n=356)	
- No	91 (25,6%)
- Mama	123 (34,6%)
- Mama y axila	142 (39,8%)
QMT (n=349)	
- No	100 (28,7%)
- Si	249 (71,3%)
Tipo QMT (n= 343)	
- No	100 (29,2%)
- CMF	19 (5,5%)
- QMT SIN TAXANOS	101 (29,4%)
- QMT CON TAXANOS	123 (35,9%)
Neoadyuvancia (n=357)	
- No	323 (90,5%)
- Si	34 (9,5%)
HT (n=354)	
- No	78 (22%)
- Si	276 (78%)
Pauta HT (n=354)	
- No	78 (22,1%)
- TMX	136 (38,4%)
- IA	140 (39,5%)
Terapias biológicas (n=356)	
- No	327 (91,8%)
- Si	29 (8,2%)

5.1.6. VARIABLES DE SEGUIMIENTO

El seguimiento medio de la serie ha sido de 95,73 meses, con un rango de 4 a 146 meses.

En la tabla 1.6 se resume la SLE y la SG medias de la serie con sus medidas de dispersión específicas. La SLE media fue de 123,973 meses, con un 80,2% de pacientes asintomáticas y la SG media de 131,980 meses, con un 86,7% de supervivientes.

TABLA 1.6: VARIABLES DE SEGUIMIENTO	
SLE (n=353)	124,016±2,419 (119-128)
SLE % (n=353)	283 (80,2%)
SG (n=353)	131,980±1,944 (128-135)
SG % (n=353)	306 (86,7%)

5.1.6.1. CURVAS DE SLE Y SG

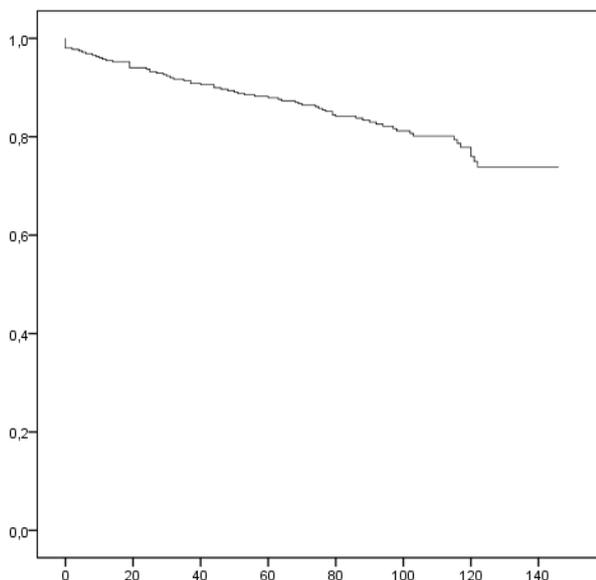


Fig. 3 Curva de Kaplan-Meier de la SLE global de la serie a 10 años.

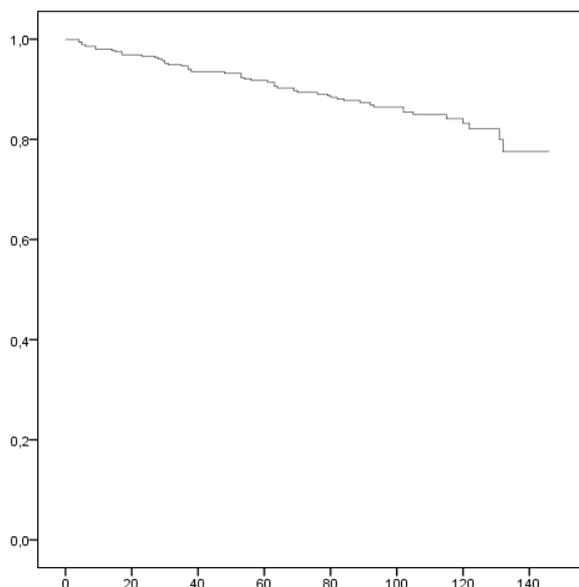


Fig. 4 Curva de Kaplan-Meier de la SG global de la serie a 10 años.

5.2. ANALISIS COMPARATIVO

5.2.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

De acuerdo con el diseño propuesto en el estudio, los resultados se dividieron en dos grupos (RA+ y RA-) para la comparación del resto de variables, y están recogidos en la Tabla 2.1.

Solo se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre una mayor edad de la menopausia y presencia de RA+ en el tumor ($p=0,013$).

TABLA 2.1: VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS			
	RA- (n=189)	RA+ (n= 168)	p
Edad (n=357)	54,47±13,545 (23-87)	55,39±13,288 (24-84)	0,518
Edad menarquia (n=346)	12,64±1,538 (9-18)	12,48±1,560 (8-17)	0,333
Perdidas (n=11)			
Menopausia (n=355)			
- No	80 (42,8%)	66 (39,3%)	0,504
- Si	107 (57,2%)	102 (60,7%)	
Perdidas (n=2)			
Edad menopausia (n=203)	47,78±5,854 (32-59)	49,60±4,370 (36-56)	0,013
Gestaciones (n=352)			
- No	34 (18,4%)	23 (13,8%)	0,241
- Si	151 (81,6%)	144 (86,2%)	
Perdidas (n=5)			
Nº Gestaciones (n=295)	2,98±1,383 (1-8)	3,14±1,576 (1-8)	0,358
Edad primigesta (n=243)	25,31±4,428 (16-41)	25,06±4,741 (16-39)	0,670
Lactancia materna (n=347)			
- No	57 (31,3%)	51 (30,9%)	0,934
- Si	125 (68,7%)	114 (69,1%)	
Perdidas (n=10)			

TABLA 2.1: VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS (CONTINUACIÓN)			
Tabaquismo (n=353)			
- No	146 (78,9%)	130 (77,4%)	0,727
- Si	39 (21,1%)	38 (22,6%)	
Perdidas (n=4)			
ACO/THS (n=351)			
- No	154 (84,2%)	142 (84,5%)	0,924
- Si	29 (15,8%)	26 (15,5%)	
Perdidas (n=6)			
Ant. Familiares (n=352)			
- No	141 (76,2%)	131 (78,4%)	0,619
- Si	44 (23,8%)	36 (21,6%)	
Perdidas (n=5)			
Ant. Patología mamaria (n=354)			
-No	155 (83,3%)	142 (84,5%)	0,948
-Benigna	21 (11,3%)	18 (10,7%)	
-Maligna	10 (5,4%)	8 (4,8%)	
Perdidas (n=3)			
Biopsia previa (n=349)			
- No	161 (88%)	146 (88%)	0,994
- Si	22 (12%)	20 (12%)	
Perdidas (n=8)			
Recidiva (n=356)			
- No	184 (97,9%)	164 (97,6%)	0,872
- Si	4 (2,1%)	4 (2,4%)	
Perdidas (n=1)			

5.2.2. VARIABLES CLINICO-DIAGNOSTICAS

La comparación de las variables clínico-diagnósticas se recoge en la tabla 2.2.

No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre las variables clínico-diagnósticas y el estado de los RA. No obstante, se aprecia una tendencia ($p=0,07$) entre la presencia de RA- y una gammagrafía con Tc-99m MIBI positiva, por lo que se decidió realizar un subanálisis entre esta prueba diagnóstica y la expresión tumoral de RH, que se desarrolla en el siguiente apartado.

TABLA 2.2: VARIABLES CLINICO-DIAGNOSTICAS			
	RA- (n=189)	RA+ (n= 168)	P
Palpable (n=356)			
- No	33 (17,6%)	34 (20,2%)	0,518
- Si	155 (82,4%)	134 (79,8%)	
Perdidas (n=1)			
Lesión (n=357)			
- Nódulo	155 (82%)	128 (76,2%)	0,399
- LNP	19 (10,1%)	22 (13,1%)	
- CLAM/CIM	15 (7,9%)	18 (10,7%)	
BI-RADS (n=357)			
- 0	3 (1,6%)	5 (3%)	0,296
- 4	154 (81,5%)	126 (75%)	
- 5	32 (16,9%)	37 (22%)	
Mibi (n=357)			
- No	123 (65,1%)	120 (71,4%)	0,078
- Positivo	53 (28%)	31 (18,5%)	
- Negativo	13 (6,9%)	17 (10,1%)	

5.2.2.1. SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA GAMMAGRAFÍA Tc-99m MIBI CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

En el análisis del subconjunto de 114 casos en los que se realizó la gammagrafía Tc-99m MIBI los resultados se dividieron en 3 grupos: RA, RE y RP como se muestran en la Tabla 2.2.1.

Se encontró una tendencia, más clara que en el análisis anterior, con los datos de las 357 pacientes, entre la positividad en la gammagrafía Tc-99m MIBI y la ausencia de expresión de RA ($p=0,06$). Esta tendencia se observa también cuando se analiza la relación con el RE ($p=0,07$). En el caso de los RP, se evidenció una relación estadísticamente significativa ($p=0,03$) entre una positividad en la gammagrafía Tc-99m MIBI y la ausencia de RP en el tumor.

TABLA 2.2.1: SUBANÁLISIS RELACIÓN DE GAMMAGRAFÍA Tc-99m MIBI CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

	RA- (n=66)	RA+ (n=48)	p	RE- (n=29)	RE+ (n=85)	p	RP- (n=45)	RP+ (n=69)	p
Mibi positivo (n=84)	53 (63,1%)	31 (36,9%)	0,06	25 (29,8%)	59 (70,2%)	0,07	38 (45,2%)	46 (54,8%)	0,03
Mibi negativo (n=30)	13 (43,3%)	17 (56,7%)		4 (13,3%)	26 (86,7%)		7 (23,3%)	23 (76,7%)	

5.2.3. VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS

El análisis comparativo entre RA+ y RA- de las variables histopatológicas está recogido en la Tabla 2.3.

Solo se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y el estado de los RA ($p=0,0001$) en el tumor.

No obstante, se encuentra una tendencia a la significación en la relación de la expresión de RA y la afectación ganglionar ($p=0,095$) y el número de ganglios centinelas aislados ($p=0,056$). La relación entre el tipo histológico concreto y la expresión de RA y el resto de RH se analiza en los siguientes apartados.

TABLA 2.3 VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS			
	RA- (n=189)	RA+ (n=168)	p
Tamaño (n=354)	25,83±18,01 (4-130)	24,31±15,20 (0-80)	0,396
Perdidas (n=3)			
T (n=357)			
- T0	0 (0%)	1 (0,6%)	0,718
- T1	90 (47,6%)	81 (48,2%)	
- T2	82 (43,4%)	73 (43,5%)	
- T3	12 (6,3%)	11 (6,5%)	
- T4	5 (2,6%)	2 (1,2%)	
Número (n=357)			
- Único	166 (87,8%)	145 (86,3%)	0,562
- Multifocal	15 (7,9%)	18 (10,7%)	
- Multicéntrico	8 (4,2%)	5 (3%)	
Focalidad (n=357)			
- Único	166 (87,8%)	145 (86,3%)	0,669
- Múltiple	23 (12,2%)	23 (13,7%)	
Diferenciación (n=348)			
- Mal	78 (41,3%)	62 (39%)	0,330
- Moderado	79 (41,8%)	60 (37,7%)	
- Bien	32 (16,9%)	37 (23,3%)	
Perdidas (n=9)			

TABLA 2.3 VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS (CONTINUACIÓN)			
Afectación ganglionar (n=352)			
- N-	97 (51,6%)	70 (42,7%)	0,095
- N+	91 (48,4%)	94 (57,3%)	
Perdidas (n=5)			
GC (n=357)			
- No GC	88 (46,6%)	76 (45,2%)	0,574
- Negativo-CTA	70 (37%)	55 (32,7%)	
- Micrometástasis	8 (4,2%)	10 (6%)	
- Macrometástasis	23 (12,2%)	27 (16,1%)	
Nº GC axila (n=193)	1,58±0,63 (1-3)	1,40±0,68 (1-4)	0,056
Perdidas (n=164)			
Nº G Inf axilar (n=226)	17,43±8,02 (1-52)	17,98±8,14 (1-45)	0,607
Perdidas (n=131)			
Nº G+ axila (n=226)	4,15±6,01 (0-26)	4,27±6,75 (0-42)	0,887
Perdidas (n=131)			
Tipo histológico(n=357)			
- CDI NOS	168 (88,9%)	143 (85,1%)	0,0001
- CLI	5(2,6%)	21 (12,5%)	
- CDI especiales	16 (8,5%)	4 (2,4%)	
Márgenes (n=355)	9,96±7,92 (0-40)	10,02±7,60 (0-35)	0,944
Perdidas (n=2)			
Invasión linfovascular (n=351)			
- No	141 (75,8%)	119 (72,1%)	0,432
- Si	45 (24,2%)	46 (27,9%)	
Perdidas (n=6)			

5.2.3.1. SUBANALISIS DE LA RELACION DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS CON LA EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES

Dada la naturaleza hormonal de los receptores, se analiza la relación entre los tipos histológicos de cáncer de mama y la expresión de éstos. Los resultados se dividieron en tres grupos: RA, RE y RP y están recogidos en la Tabla 2.3.1.

Se evidencia una relación estadísticamente significativa entre los tipos histológicos y el estado de los RH, siendo la relación más fuerte para RA ($p= 0,0001$) que para RE ($p= 0,002$) y RP ($p= 0,011$).

Los resultados muestran una relación directa entre la expresión de RH y el tipo histológico CLI, siendo más llamativa para los RA. Además, dentro del grupo de CDI variante especial, se evidencia una relación inversa con la expresión de RH. En el siguiente apartado se desarrolla la relación de la expresión de los RH con los diferentes subtipos histológicos de CDI variante especial.

TABLA 2.3.1: SUBANALISIS RELACION DE TIPOS HISTOLÓGICOS CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

	RA- (n=189)	RA+ (n=168)	p	RE- (n=90)	RE+ (n=267)	p	RP- (n=154)	RP+ (n=203)	p
CDI NOS (n=311)	168 (54%)	143 (46%)	0,0001	79 (25,4%)	232 (74,6%)	0,002	132 (42,4%)	179 (57,6%)	0,023
CLI (n=26)	5 (19,2%)	21 (80,8%)		1 (3,8%)	25 (96,2%)		8 (30,8%)	18 (69,2%)	
CI mixto (n=1)	1 (100%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)	
CDI ESP (n=19)	15 (78,9%)	4 (21,1%)		10 (52,6%)	9 (47,4%)		14 (73,6%)	5 (26,4%)	

5.2.3.2. SUBANALISIS DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA DUCTAL ESPECIAL CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE HORMONALES

La posible relación entre los diferentes subtipos histológicos, diferenciando las variantes especiales de carcinoma ductal, y la expresión de RH se muestra en la Tabla 2.3.2 para RA, RE y RP.

Se observa cómo se mantiene una relación estadísticamente significativa entre los tipos histológicos y la expresión de RH.

Así, se evidencia una relación inversa entre la expresión de RH y el subtipo carcinoma medular, que es más significativa en el caso de los RE.

TABLA 2.3.2: SUBANALISIS DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA DUCTAL ESPECIAL CON LA EXPRESION DE RECEPTORES HORMONALES									
	RA- (n=15)	RA+ (n=4)	p	RE- (n=10)	RE+ (n=9)	p	RP- (n=14)	RP+ (n=5)	p
Medular (n=10)	10 (100%)	0 (0%)	0,001	7 (70%)	3 (30%)	0,001	8 (80%)	2 (20%)	0,05
Micropapilar (n=3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)		2 (66,7%)	1 (33,3%)		3 (100%)	0 (0%)	
Mucinoso (n=4)	2 (50%)	2 (50%)		0 (0%)	4 (100%)		2 (50%)	2 (50%)	
Papilar intraquistico (n=1)	1 (100%)	0 (0%)		1 (100%)	0 (0%)		1 (100%)	0 (0%)	
Tubular (n=1)	0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)	

5.2.4. VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

El análisis comparativo entre las características IHQ de los tumores RA+ y RA- está recogido en la Tabla 2.4.

Se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la expresión de RH (RE y RP) y el estado de los RA en el tumor ($p < 0,0001$ en ambos casos). Además, la relación de la expresión de RA con el Ki67 ($p < 0,0001$), el p53 ($p = 0,024$) y los subtipos moleculares ($p < 0,0001$) ha sido también significativa. Las relaciones de la expresión de los diferentes receptores hormonales (RE, RP, y RA) con estas variables se describen en los siguientes apartados de forma más detallada.

TABLA 2.4 VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS			
	RA- (n=189)	RA+ (n=168)	p
RE (n=357)			
- Negativo	77 (40,7%)	13 (7,7%)	0,0001
- Positivo	112 (59,3%)	155 (92,3%)	
RP (n=357)			
- Negativo	112 (59,3%)	42 (25%)	0,0001
- Positivo	77 (40,7%)	126 (75%)	
Herceptest (n=357)			
- Negativo	166 (87,8%)	149 (88,7%)	0,801
- Positivo	23 (12,2%)	19 (11,3%)	
Ki 67 (n=356)			
- Negativo	110 (58,2%)	133 (79,6%)	0,0001
- Positivo	79 (41,8%)	34 (20,4%)	
Perdidas (n=1)			
P 53 (n=352)			
- Negativo	141 (75%)	139 (84,8%)	0,024
- Positivo	47 (25%)	25 (15,2%)	
Perdidas (n=5)			
Perfil IHQ (N=357)			
- Luminal	118 (62,4%)	157 (93,5%)	0,0001
- HER-2+	16 (8,5%)	5 (3%)	
- Triple Negativo	55 (29,1%)	6 (3,6%)	
Subperfil IHQ luminal (n=357)			
- Luminal A	84 (44,4%)	117 (69,6%)	0,0001
- Luminal B	26 (13,8%)	26 (15,5%)	
- Luminal-Her 2	8 (4,2%)	14 (8,3%)	
- HER-2+	16 (8,5%)	5 (3%)	
- Triple Negativo	55 (29,1%)	6 (3,6%)	

5.2.4.1 SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE Ki 67 CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

Se evidencia una relación inversa entre la expresión de RH y el índice de proliferación medido mediante Ki67 ($p < 0,0001$ en los 3 casos) (Tabla 2.4.1).

TABLA 2.4.1: SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE Ki 67 CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES									
	RA- (n=189)	RA+ (n=167)	p	RE- (n=90)	RE+ (n=266)	p	RP- (n= 153)	RP+ (n=203)	p
Ki67- (n= 243)	110 (45,3%)	133 (54,7%)	0,0001	30 (12,3%)	213 (87,7%)	0,0001	75 (30,9%)	168 (69,1%)	0,0001
Ki67+ (n=113)	79 (69,9%)	34 (30,1%)		60 (53,1%)	53 (46,9%)		78 (69%)	35 (31%)	

5.2.4.2 SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE p 53 CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

La Tabla 2.4.2 muestra la relación que se ha encontrado entre la expresión de p53 y el estado de los RH en el tejido tumoral. Se muestra una relación inversa, que es más llamativa para RE y RP ($p < 0,0001$ en ambos casos) que para RA ($p = 0,024$).

TABLA 2.4.2: SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE p53 CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES									
	RA- (n=188)	RA+ (n=164)	p	RE- (n=87)	RE+ (n=265)	p	RP- (n=150)	RP+ (n=202)	p
p53- (n=280)	141 (50,4%)	139 (49,6%)	0,024	44 (15,7%)	236 (84,3%)	0,0001	101 (36,1%)	179 (63,9%)	0,0001
p53+ (n=72)	47 (65,3%)	25 (34,7%)		43 (59,7%)	29 (n=40,3%)		49 (68,1%)	23 (31,9%)	

5.2.4.3 SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

En el presente apartado y en el siguiente se describe la relación que se ha encontrado entre la expresión de RH y los subtipos de expresión molecular. Obviamente, por la definición de los grupos, se evidencia una relación directa entre el estado de los RH y el subtipo luminal, y una relación inversa con los subtipos HER2+ y TN ($p < 0,0001$ en los 3 casos). Esto se reproduce en el mismo sentido para RA. Los resultados se resumen en la Tabla 2.4.3.

2.4.3 SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO BIS CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES									
	RA- (n=189)	RA+ (n=168)	p	RE- (n=90)	RE+ (n=267)	p	RP- (n=154)	RP+ (n=203)	p
Lum (n=275)	118 (42,9%)	157 (57,1%)	0,0001	8 (2,9%)	267 (97,1%)	0,0001	72 (26,2%)	203 (73,8%)	0,0001
HER2+ (n= 21)	16 (76,2%)	5 (23,8%)		21 (100%)	0 (0%)		21 (100%)	0 (0%)	
TN (n=61)	55 (90,2%)	6 (9,8%)		61 (100%)	0 (0%)		61 (100%)	0 (0%)	

5.2.4.4 SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO LUMINAL CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

Las relaciones descritas en el apartado anterior se mantienen ($p < 0,0001$) y se evidencia que, la relación significativa en el subtipo luminal, es fundamentalmente con el tipo luminal A. Los resultados se esquematizan en la Tabla 2.4.4.

2.4.4 SUBANÁLISIS DE LA RELACIÓN DEL PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO CON LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES ANDRÓGENOS									
	RA- (n=189)	RA+ (n=168)	p	RE- (n=90)	RE+ (n=267)	p	RP- (n=154)	RP+ (n=203)	p
Lum A (n=201)	84 (41,8%)	117 (58,2%)	0,0001	4 (2%)	197 (98%)	0,0001	42 (20,9%)	159 (79,1%)	0,0001
Lum B (n=52)	26 (50%)	26 (50%)		4 (7,7%)	48 (92,3%)		20 (38,5%)	32 (61,5%)	
Lum B-HER2 (n=22)	8 (36,4%)	14 (63,6%)		0 (0%)	22 (100%)		10 (45,5%)	12 (54,5%)	
HER2+ (n=21)	16 (76,2%)	5 (23,8%)		21 (100%)	0 (0%)		21 (100%)	0 (0%)	
TN (n=61)	55 (90,2%)	6 (9,8%)		61 (100%)	0 (0%)		61 (100%)	0 (0%)	

5.2.5 VARIABLES TERAPÉUTICAS

Los resultados comparativos para la expresión tumoral de RA respecto de las variables relacionadas con el tratamiento, están recogidos en la Tabla 2.5.

Dentro de las variables terapéuticas analizadas, se aprecia una asociación estadísticamente significativa entre la utilización de HT y la expresión tumoral de RA ($p < 0,0001$), no existiendo diferencias en el resto de variables relacionadas con el tratamiento.

TABLA 2.5 VARIABLES TERAPEUTICAS			
	RA- (n=189)	RA+ (n=168)	P
Técnica (n=357)			
- Conservadora	84 (44,4%)	76 (45,2%)	0,880
- Mastectomía	105 (55,6%)	92 (54,8%)	
Axila (n=357)			
- No Qx Axila	1 (0,5%)	4 (2,4%)	0,216
- GC	72 (38,1%)	55 (32,7%)	
- LA tras GC	31 (16,4%)	37 (22%)	
- LA	85 (45%)	72 (42,9%)	
RDT (n=356)			
- No	48 (25,4%)	43 (25,7%)	0,269
- Mama	72 (38,1%)	51 (30,5%)	
- Mama y axila	69 (36,5%)	73 (43,7%)	
Perdidas (n=1)			
QMT (n=349)			
- No	47 (25,3%)	53 (32,5%)	0,135
- Si	139 (74,7%)	110 (67,5%)	
Perdidas (n=8)			

TABLA 2.5 VARIABLES TERAPEUTICAS (CONTINUACIÓN)			
Tipo QMT (n= 343)			
- No	46 (25,3%)	54 (33,5%)	0,384
- CMF	11 (6%)	8 (5%)	
- QMT SIN TAXANOS	58 (31,9%)	43 (26,7%)	
- QMT CON TAXANOS	67 (36,8%)	56 (34,8%)	
Perdidas (n=14)			
Neoadyuvancia (n=357)			
- No	173 (91,5%)	150 (89,3%)	0,470
- Si	16 (8,5%)	18 (10,7%)	
HT (n=354)			
- No	67 (35,6%)	11 (6,6%)	0,0001
- Si	121 (64,4%)	155 (93,4%)	
Perdidas (n=3)			
Pauta HT (n=354)			
- No	67 (35,6%)	11 (6,6%)	0,0001
- TMX	60 (31,9%)	76 (45,8%)	
- IA	61 (32,4%)	79 (47,6%)	
Perdidas (n=3)			
Terapias biológicas (n=356)			
- No	174 (92,1%)	153 (91,6%)	0,878
- Si	15 (7,9%)	14 (8,4%)	
Perdidas (n=1)			

5.3. ANALISIS MULTIVARIANTE

En la tabla 3.1 se detallan los resultados del análisis multivariante de la serie. Se evidencia una relación directa entre la edad de la menopausia y la expresión de RE con la expresión de RA, siendo más de 7 veces más frecuente la expresión conjunta de RE y RA.

TABLA 3.1: ANALISIS MULTIVARIANTE					
	Análisis Univariante			Análisis Multivariante	
	RA- (n=189)	RA+ (n=168)	p	p	Odd Ratio
Edad menopausia (n=203)	47,78±5,854 (32-59)	49,60±4,370 (36-56)	0,013	0,028	1,068 (1,007-1,132)
Tipo histológico(n=357)					
- CDI NOS	168 (88,9%)	143 (85,1%)	0,0001	0,596	
- CLI	5(2,6%)	21 (12,5%)			
- CDI especiales	16 (8,5%)	4 (2,4%)			
RE (n=357)					
- Negativo	77 (40,7%)	13 (7,7%)	0,0001	0,0001	7,762 (3,245-18,570)
- Positivo	112 (59,3%)	155 (92,3%)			
RP (n=357)					
- Negativo	112 (59,3%)	42 (25%)	0,0001	0,163	
- Positivo	77 (40,7%)	126 (75%)			
Ki 67 (n=356)					
- Negativo	110 (58,2%)	133 (79,6%)	0,0001	0,360	
- Positivo	79 (41,8%)	34 (20,4%)			
P 53 (n=352)					
- Negativo	141 (75%)	139 (84,8%)	0,024	0,464	
- Positivo	47 (25%)	25 (15,2%)			

5.4. ANÁLISIS PRONÓSTICO

En la Tabla 4.1 se expone la SLE y la SG a 10 años, en meses y en porcentaje en ambos casos, divididas en función de la expresión de RA.

La expresión de RA se asocia con una SG significativamente mejor ($p= 0,022$) y una tendencia hacia tiempos de SLE mejores ($p=0,074$) en estas pacientes respecto a las que no expresan RA.

TABLA 4.1: VARIABLES DE SEGUIMIENTO			
n=353	RA - (n= 188)	RA + (n=165)	p
SLE	119,988±3,614 (112-127)	124,996±3,035 (119-130)	0,074
SLE %	145 (77,1%)	138 (83,6%)	
SG	128,179±3,006 (122-134)	132,435±2,293 (127-136)	0,022
SG %	157 (83,5%)	149 (90,3%)	

5.4.1. CURVAS DE SLE Y SG

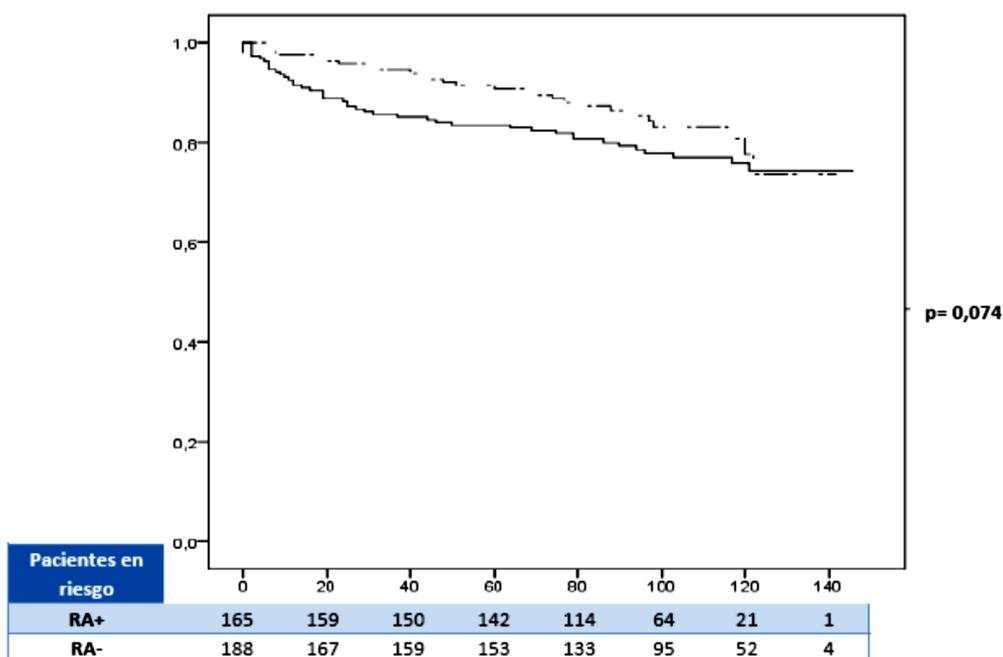


Fig. 5 Curvas de Kaplan-Meier de la SLE a 10 años. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

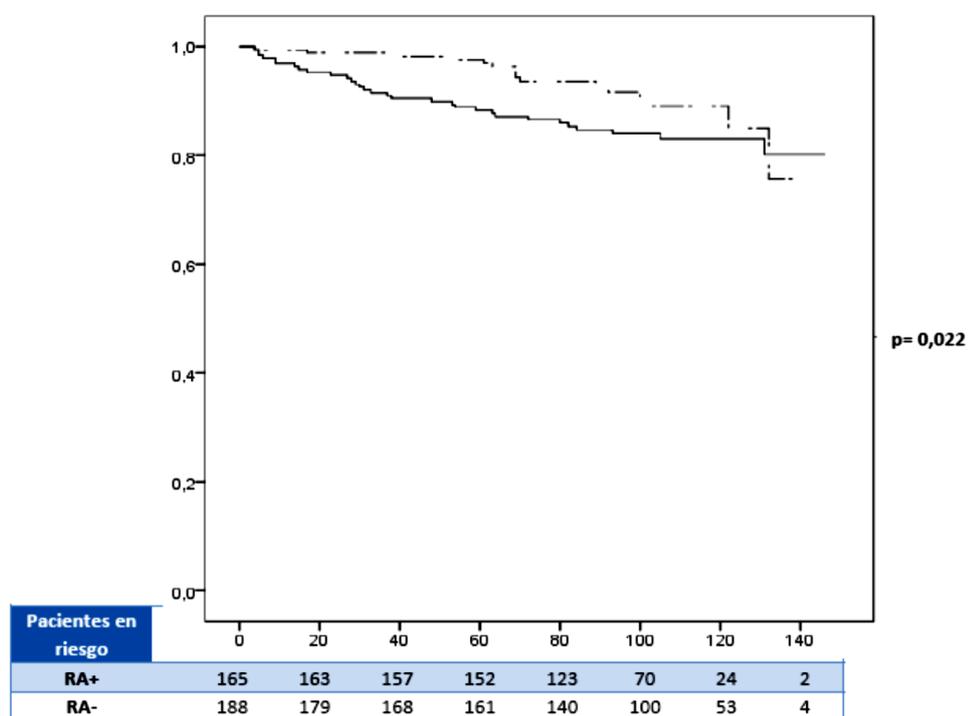


Fig. 6 Curvas de Kaplan-Meier de la SG a 10 años. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

5.4.2. SUBANÁLISIS DE LA SLE Y LA SG EN FUNCION DEL ESTADIO

TNM

A continuación se analiza la SLE y la SG a 10 años de la serie divididas por los estadios TNM.

Tras el análisis por estadios, se mantiene la mejora de la SG en el grupo de RA+ ($p=0,046$), fundamentalmente a expensas del estadio III ($p=0,003$).

En la SLE a 10 años se evidencia una tendencia hacia la mejoría con la expresión de RA ($p=0,147$), que es significativa para el estadio III ($p=0,046$). Los datos se detallan en la tabla 4.1.1.

TABLA 4.1.1: SG Y SLE POR ESTADIOS			
n=352	RA - (n= 188)	RA + (n=165)	p
SLE			0,147
- I	56 (88,9%)	45 (93,8%)	0,267
- II	70 (85,4%)	63 (85,1%)	0,771
- III	19 (50%)	29 (74,4%)	0,046
- IV	0 (0%)	0 (0%)	0,875
SG			0,046
- I	60 (95,2%)	48 (100%)	0,127
- II	73 (89%)	65 (87,8%)	0,705
- III	22 (57,9%)	35 (89,7%)	0,003
- IV	2 (40%)	0 (0%)	0,451

5.4.2.1. CURVAS DE SLE POR ESTADIOS

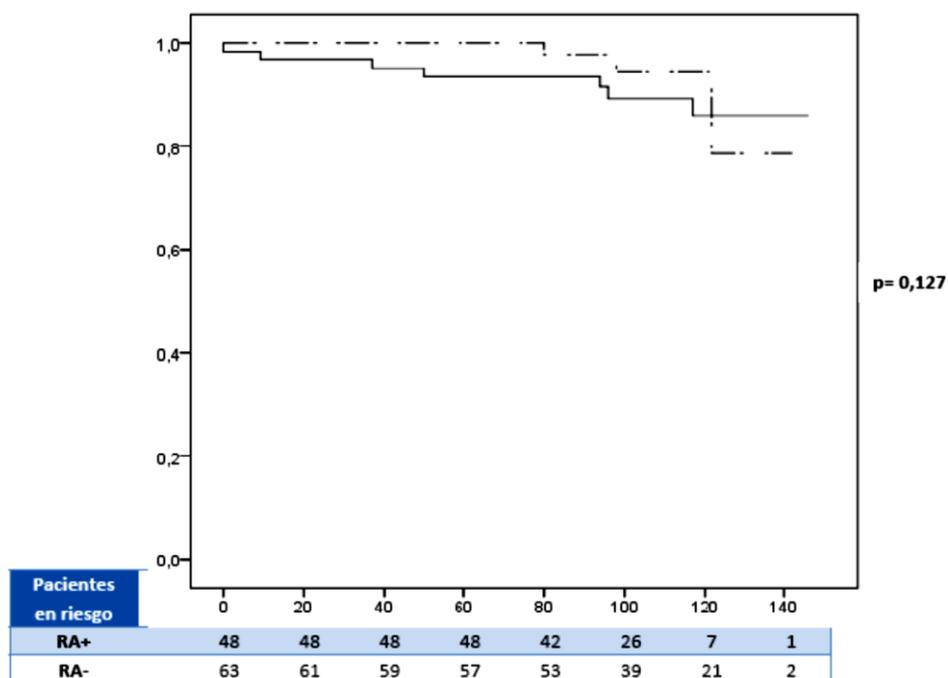


Fig. 7 Curvas Kaplan-Meier de la SLE a 10 años en estadio I. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

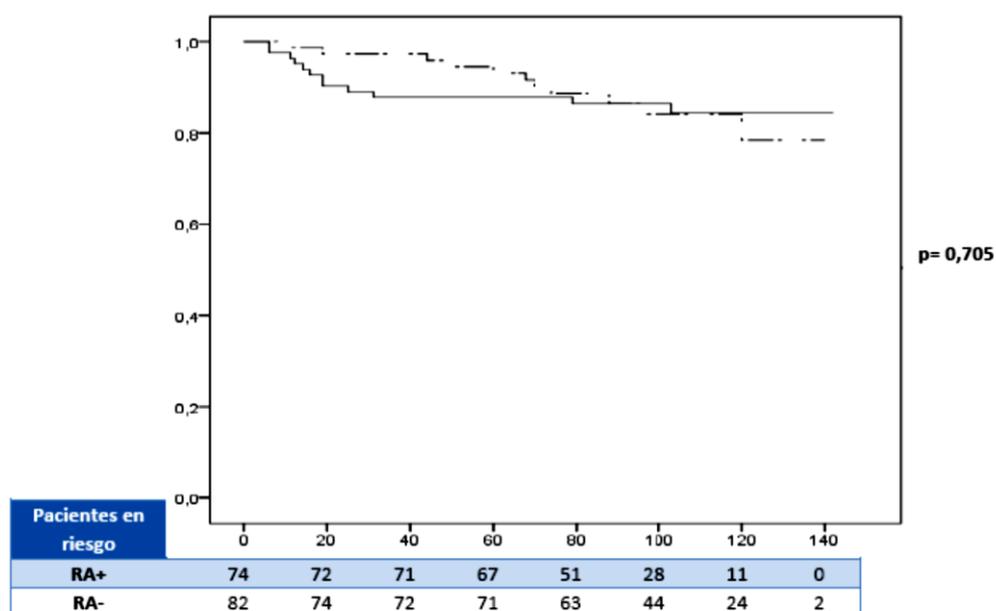


Fig. 8 Curvas Kaplan-Meier de la SLE a 10 años en estadio II. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

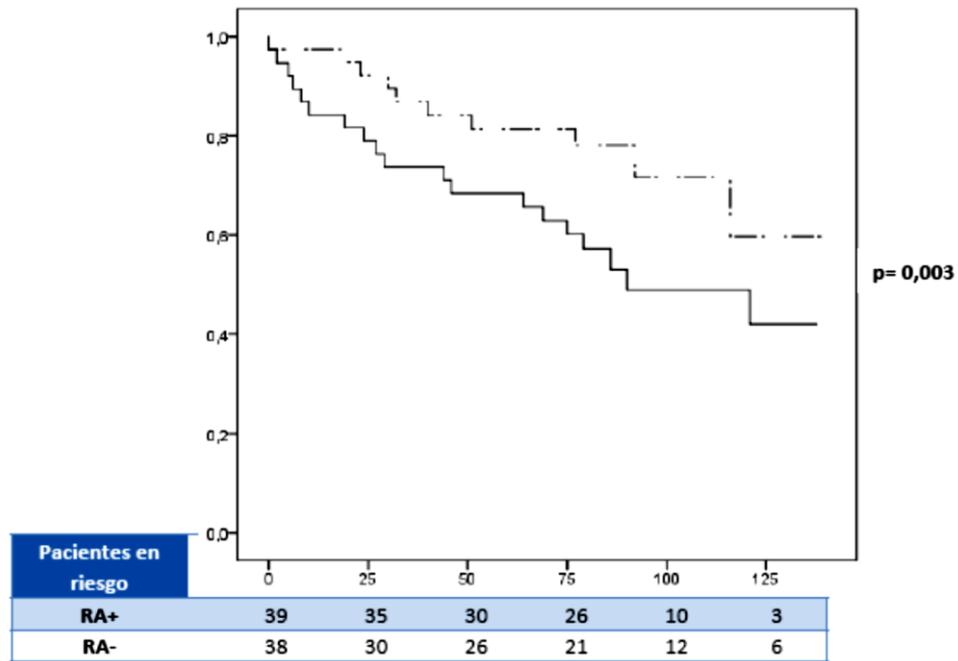


Fig. 9 Curvas Kaplan-Meier de la SLE a 10 años en estadio III. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

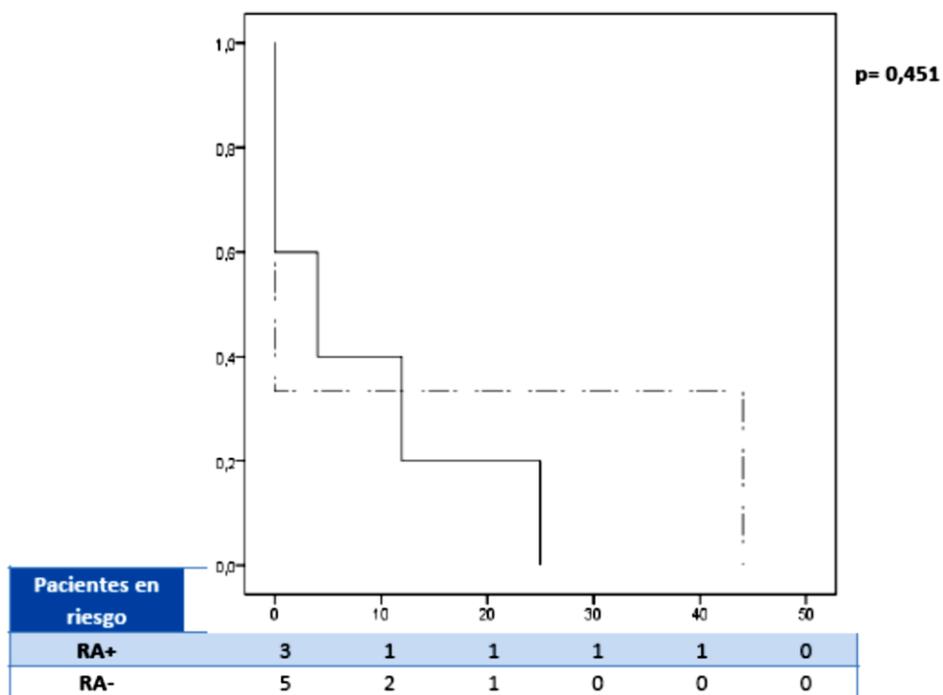


Fig. 10 Curvas Kaplan-Meier de la SLE a 10 años en estadio IV. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

5.4.2.2. CURVAS DE SG POR ESTADIOS

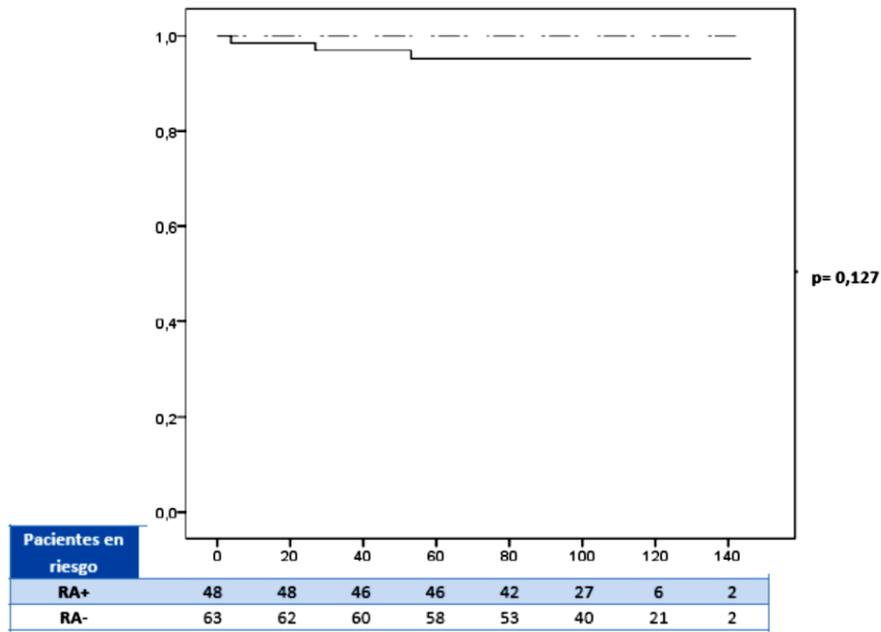


Fig. 11 Curvas Kaplan-Meier de la SG a 10 años en estadio I. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

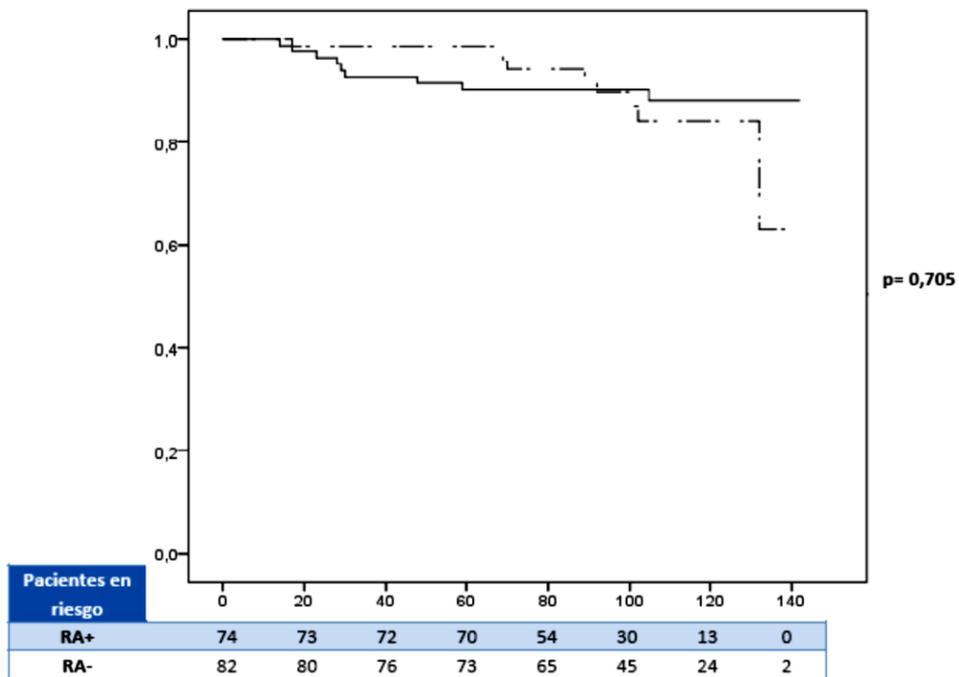


Fig. 12 Curvas Kaplan-Meier de la SG a 10 años en estadio II. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

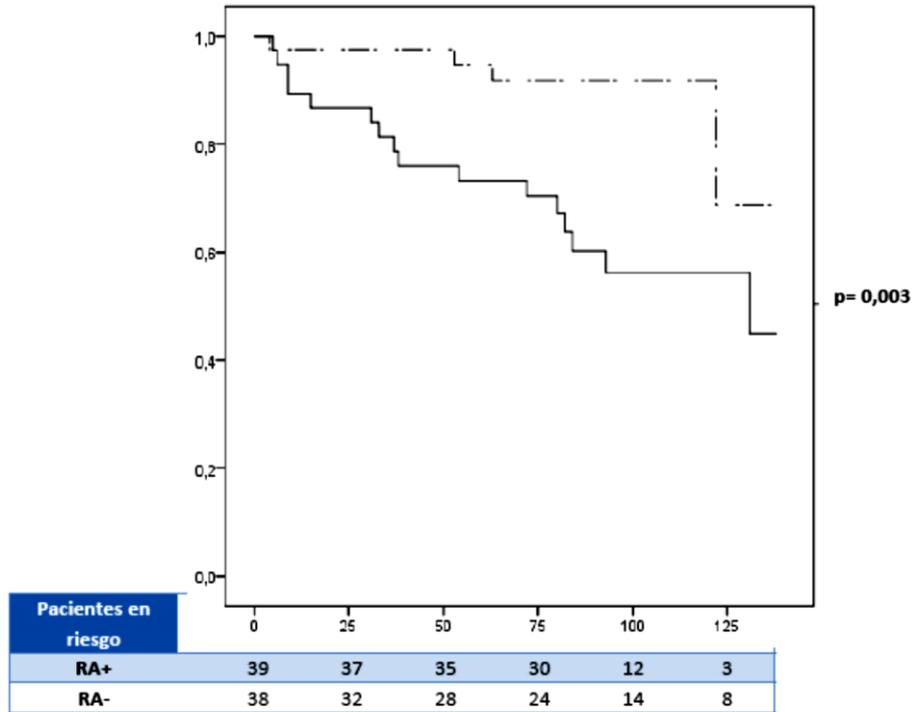


Fig. 13 Curvas Kaplan-Meier de la SG a 10 años en estadio III. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

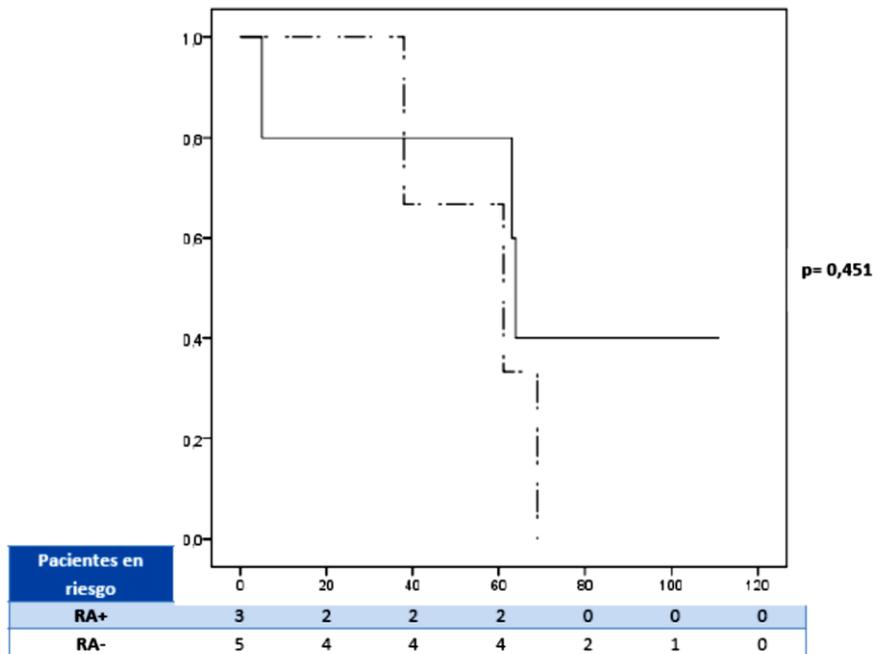


Fig. 14 Curvas Kaplan-Meier de la SG a 10 años en estadio IV. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

5.4.3. SUBANÁLISIS DE LA SLE Y LA SG EN FUNCION DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS

Se analizó la SLE y la SG a 10 años de la serie divididas en función de la expresión del RE. Los datos se muestran en la tabla 4.1.2.

No se evidencia una mejora en la SLE ni en la SG a 10 años en función de la expresión del RE.

TABLA 4.1.2: SG Y SLE POR RE			
n=353	RA - (n= 188)	RA + (n=165)	p
SLE			
- RE-	72 (93,5%)	13 (100%)	0,882
- RE+	105 (94,6%)	143 (94,1%)	
SG			
- RE-	75 (97,4%)	13 (100%)	0,853
- RE+	107 (96,4%)	146 (96,1%)	

5.4.3.1. CURVAS DE SLE SEGÚN EXPRESIÓN DEL RE

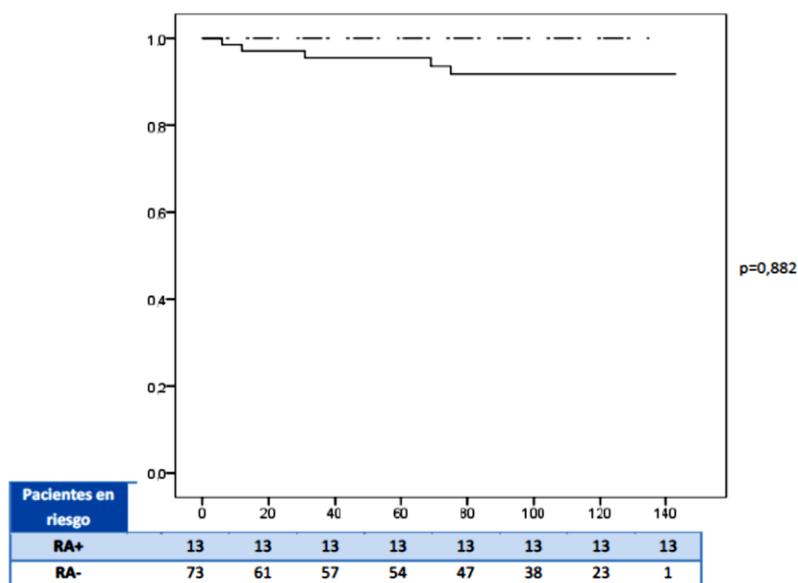


Fig. 15 Curvas Kaplan-Meier de la SLE a 10 años en el grupo RE-. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

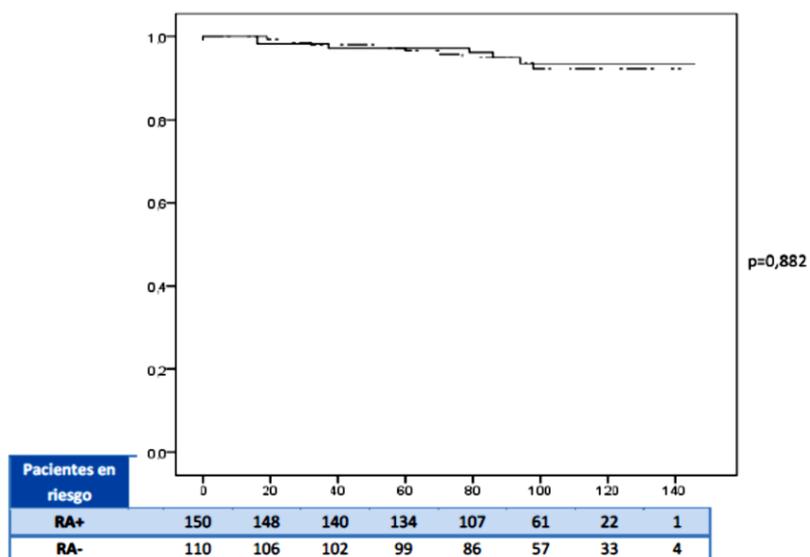


Fig. 16 Curvas Kaplan-Meier de la SLE a 10 años en el grupo RE+. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

5.4.3.2. CURVAS DE SG SEGÚN EXPRESIÓN DEL RE

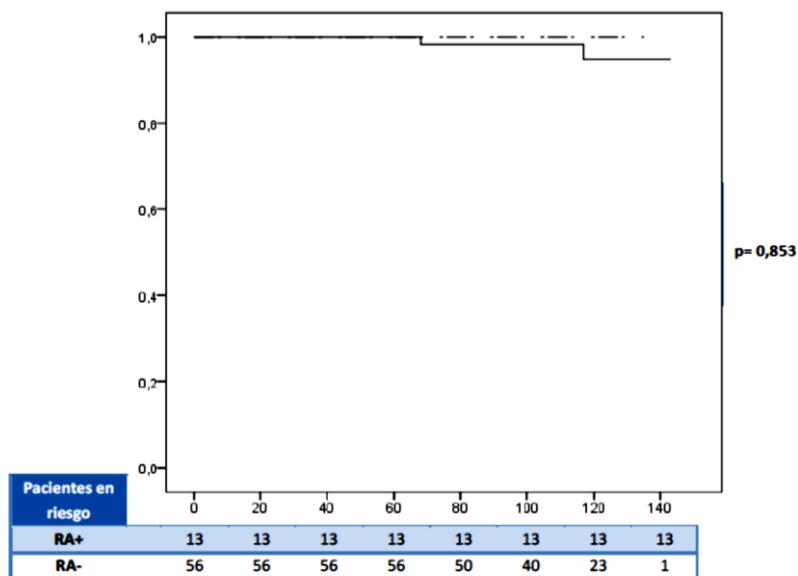


Fig. 17 Curvas Kaplan-Meier de la SG a 10 años en el grupo RE-. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

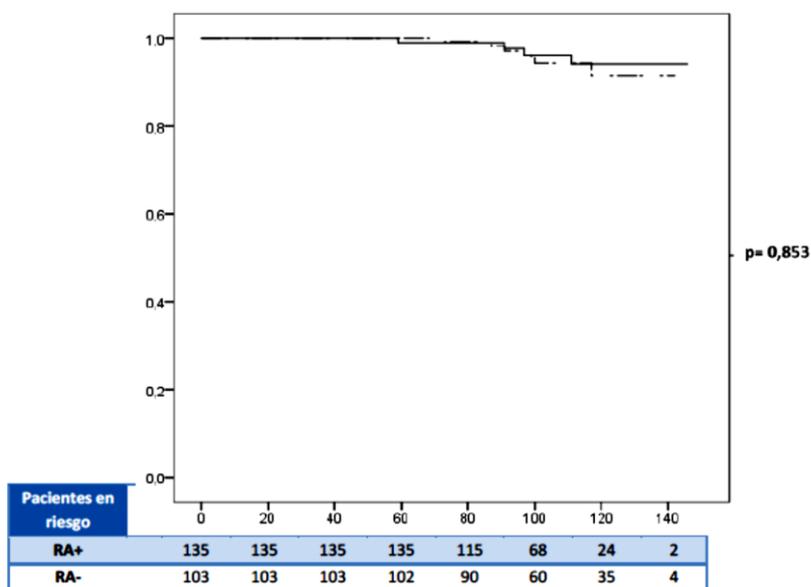


Fig. 18 Curvas Kaplan-Meier de la SG a 10 años en el grupo RE+. Con línea punteada se muestra RA+ y con línea continua RA-.

6. DISCUSIÓN

En los últimos años, los RA se han considerado como un biomarcador pronóstico en el cáncer de mama. Los mecanismos moleculares de la vía de señalización y expresión de los RA en el núcleo celular en el cáncer de mama aún no están claros, pero se sabe que un número significativo de pacientes con cáncer de mama, en torno a un 60%-70%, expresan RA en el tumor primario y sus metástasis^{135,234}. En este estudio, se ha determinado la expresión de RA en una población de 357 pacientes diagnosticadas de tumores invasivos de mama, comparado el pronóstico y la supervivencia basado en el estado de los RA y la correlación con otros factores pronósticos.

En el contexto de las variables epidemiológicas estudiadas, los resultados muestran una relación estadísticamente significativa entre la edad de la menopausia y la expresión de RA, de tal manera que el grupo de RA+ presenta una edad más tardía de inicio de la menopausia. Estos resultados se corroboran en el análisis multivariante de la serie (OR=1,068, IC 95%: 1,007-1,132; p= 0,028). Fuera de los objetivos del presente estudio, y dada la naturaleza hormonal de los receptores estudiados, la autora realizó el análisis de la posible relación entre la edad de la menopausia y el estado de los RE y RP y presentando en ambos casos una relación que no llegaba a la significación estadística.

En cuanto a la edad al diagnóstico, los resultados no muestran diferencias significativas en función de la expresión de RA. No obstante, en los últimos años, varias publicaciones informan de una asociación entre la expresión de RA y la edad avanzada al diagnóstico, sobre todo en el subtipo de tumores que expresan

RE+^{132,235,236}. En el estudio de Honma et al.²³⁷ en mujeres mayores de 85 años, se evidenció una frecuencia significativamente menor de tumores RP+ y mayor de RA+ en el grupo de personas de edad avanzada en comparación con el grupo premenopáusico. Este hallazgo sugiere un potencial papel importante para los RA en la patogénesis de carcinomas ductales invasivos en mujeres de edad avanzada, en comparación con la de las mujeres premenopáusicas.

Para los factores reproductivos y hormonales, el presente estudio no ha mostrado diferencias significativas en relación al estado de los RA, y la información sobre este tema publicada hasta la fecha es escasa. Cabe destacar el estudio de Elebro et al.²³⁸ de 2014 en el que se siguió una cohorte de más de 17.000 pacientes suecas, y se valoró el estado de los RA en 516 casos de cáncer de mama. El estudio concluyó que cuanto mayor sea la edad del primer parto, mayor será el riesgo de cáncer de mama RA- (HR >25≤30años= 1,29, HR >30años= 1,92, p tendencia= 0,001) y que, el uso previo de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de cáncer de mama RA- (HR= 2,59; IC 95%: 1,26-5,34). En la literatura, la relación entre la menopausia y los tumores que expresan RA está poco estudiada. En el estudio de Ogawa et al.²³⁹, a pesar de que los RA no tenían una relación significativa con el estado de la menopausia, el 79% de los casos con expresión alta de RA (>50% de los núcleos teñidos) fueron en mujeres postmenopáusicas.

Los resultados de la serie estudiada no muestran una relación entre el hábito tabáquico y la expresión diferencial de los RA en el tumor.

Dentro de los factores de riesgo relacionados con los estilos de vida y la dieta, la relación entre el alcohol y los cánceres de mama se ha estudiado ampliamente. La asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama RA+ se pone de manifiesto en el estudio de Wang et al.²⁴⁰ basado en la cohorte del NHS, en el que se publica un riesgo del 10% de tumores RA+ por cada incremento en 1 bebida/día.

Cuando se evaluó la expresión conjunta de receptores hormonales, se vio que los tumores RE+ RP+ RA+ tenía un riesgo significativamente mayor que otros subgrupos (HR= 1,11; IC 95%= 1,06-1,117). Este estudio concluye sugiriendo una asociación más acentuada entre el cáncer de mama y el alcohol en los tumores que expresan RE+ y RA+.

Cuando se analizan las variables clínico-diagnósticas, no se ha encontrado relación significativa entre la característica de ser palpable ni el tipo de lesión con la expresión de RA. No obstante, existen estudios publicados en los que se demuestra una relación entre la expresión de los RA y un tamaño tumoral menor^{132,239}, que en muchos casos, va asociado a nódulos no palpables a la exploración física.

En la presente serie, se recogen 33 casos diagnosticados de carcinoma localmente avanzado o de carcinoma inflamatorio y, a pesar de que no se evidencia una relación significativa con la expresión de RA, en más de la mitad de estos casos (54,5 %) la expresión de RA fue positiva. Gong et al.²⁴¹ valoran la prevalencia de la expresión de RA en 88 casos de carcinoma inflamatorio, encontrando un 39% de tumores que expresan RA y un tercio de tumores RE-, RP- y RA+. La positividad de los RA se asoció significativamente con la invasión linfovascular ($p=0,01$) y hubo una tendencia hacia la asociación entre la expresión de RA y la expresión de RP ($p=0,07$). Por contra, en el estudio que se presenta no se ha encontrado esta relación.

Respecto a la enfermedad metastásica, en el estudio de Cimino-Mathews et al.²⁴² se valora la expresión del RA en enfermedad metastásica, en un grupo de metástasis iniciales resecadas quirúrgicamente, y en otro grupo de metástasis en etapa terminal recogidas de autopsias. En la cohorte de metástasis resecadas quirúrgicamente ($n=16$), el RA se expresó en 12/16 tumores primarios y se mantuvo en 11/12 de las

metástasis correspondientes. De estos, el 36% mostró una expresión de RA más fuerte en la metástasis respecto al primario y ninguno mostró una disminución. En la cohorte de metástasis recogidas en las autopsias (n = 16), el RA se expresó en 11/16 carcinomas primarios y se mantuvo en solo 5/11 de las metástasis correspondientes. De estos, ninguno mostró aumento de expresión del RA y el 80% mostró disminución respecto del primario. Ante estos hallazgos, los autores mantienen que la expresión del RA es mayoritariamente concordante entre los carcinomas de mama primarios y las metástasis iniciales, y sugieren la utilidad del RA como objetivo terapéutico en el carcinoma de mama metastásico. Sin embargo, la expresión del RA a menudo disminuye con el tiempo y presenta una tendencia hacia la pérdida completa de expresión en metástasis en etapa terminal, lo que sugiere un cambio de expresión del RA entre la metástasis inicial y la de etapa final. En base a esto, se plantea la utilidad de la terapia antiandrogénica dirigida a la etapa más temprana de progresión de la enfermedad metastásica.

No se encuentra en este estudio una relación significativa entre las categorías BI-RADS y la expresión de RA. En un trabajo reciente²⁴³, que valora las características radiológicas de los tumores TN, se vio que las características de las imágenes en mamografía, ecografía y RMN de esta forma de cáncer difieren entre los tumores con y sin expresión de RA. Los tumores TN con RA+ se asociaban a microcalcificaciones en la mamografía, realces no nodulares en la RMN y masas irregulares o espiculadas en ecografía y RMN. Estas características radiológicas se explican en parte por los diferentes hallazgos histológicos encontrados, con un 90% de componente de carcinoma in situ en los tumores con RA que se corresponde con calcificaciones en una mamografía y realce no nodular en la RM.

Un aspecto menos estudiado en la literatura y que, dada la coincidencia cronológica

con el desarrollo de la gammagrafía con Tc-99m MIBI en nuestro medio, se estudió, fue la eventual relación entre la expresión de RH y el resultado de esta prueba. En este sentido, se evidencia una relación significativa entre la ausencia de expresión de RP y la positividad en la gammagrafía. En el caso de los RA y los RE, no se encuentra una relación significativa pero se aprecia una tendencia en los resultados. Resultados similares han sido publicados anteriormente, como el estudio de Cwikla et al.²⁴⁴, en el que se evaluó la correlación entre la captación de Tc-99m MIBI y algunos factores pronósticos del cáncer de mama. Hubo una correlación positiva entre la captación de Tc-99m MIBI y el tamaño tumoral ($p=0,01$), la afectación ganglionar axilar ($p=0,006$) y el grado tumoral valorado según los criterios de Bloom-Richardson ($p=0,03$). También se evidenció una correlación negativa entre la captación de Tc-99m MIBI y la edad de la paciente ($p=0,06$) y la expresión de RP ($p=0,02$) y de RE ($p=0,065$). Los resultados sugieren que los tumores con mayor captación del radiotrazador presentan un comportamiento más agresivo. En un estudio de Maryland de 2004²⁴⁵, que investiga la relación entre la captación de Tc-99m MIBI con las características histopatológicas de los tumores de mama, se realizó durante el diagnóstico una gammagrafía en 101 tumores de mama (98 pacientes), y los resultados se dividieron en dos grupos: gammagrafías con ausencia o baja captación tumoral y gammagrafías con elevada captación tumoral. La captación de Tc-99m MIBI en la gammagrafía se correlacionó positivamente con el sistema Scarff Bloom Richardson ($p < 0,0005$), la afectación axilar ($p < 0,0005$) y el tamaño del tumor ($p < 0,0005$), y negativamente con los RE ($p < 0,001$). Los autores concluyen que la captación de Tc-99m MIBI (baja versus alta) discrimina entre tumores de mama con diferentes características histopatológicas y pronóstico. No se han encontrado, hasta la fecha, estudios que valoren la relación entre la captación del radiotrazador y la expresión de RA, por lo que salvo la citada tendencia a encontrar tumores RA- con gammagrafías positivas no puede concluirse nada más ni corroborar ni refutar conclusiones de otras series. Podría especularse con que el

resultado de una gammagrafía positiva en pacientes con RA- implicaría un peor pronóstico dados los resultados obtenidos en el estudio de supervivencia.

Otro aspecto interesante en la caracterización de los tumores que expresan o no RA, es su relación con otras variables histopatológicas e inmunohistoquímicas de conocido valor pronóstico. Tras el análisis de los resultados, se evidencia una relación importante entre el CLI y la expresión de RH, siendo más llamativa con los RA. La relación con la expresión de RE y/o RP se ha documentado ampliamente en la literatura²⁴⁶⁻²⁵¹, pero son pocos los estudios publicados sobre la relación del CLI y la expresión de RA^{236,239,252}. En una serie de 250 cánceres de mama invasivos²⁵³ (212 CDI y 38 CLI), se observó que la expresión del RA era positiva en 151/250 casos (60,4%), en 118/212 casos de CDI (56%) y en 33/38 casos de CLI (87%) con una diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2 = 11,82$). Rakha et al.²⁵⁴ estudiaron en 1.315 pacientes (1.095 CDI y 220 CLI) los biomarcadores pronósticos conocidos del cáncer de mama, entre los que incluyeron los RA. En el análisis se evidencia que existe una relación estadísticamente significativa entre el CLI y la expresión de RA (RA= 90%, $p < 0,001$). Estos datos son similares a los obtenidos en el presente estudio y se comparan con los resultados de las otras series en la Tabla 5.1:

TABLA 5.1: CLI	RE+	RP+	RA+
Riva et al. (n=38)	95%	68%	87%
Rakha et al. (n=220)	86% (p<0,001)	68% (p<0,001)	90% (p<0,001)
Serie actual (n=26)	96,2% (p=0,002)	69,2% (p=0,023)	80,8% (p<0,0001)

Es también evidente la relación inversa entre el carcinoma medular y la expresión de RH. Existen diversos estudios en los que se relaciona el carcinoma medular con la

expresión molecular de tipo basal-like que se caracteriza, entre otras peculiaridades, por la ausencia de expresión de RH. En una serie de 121 casos de tipos especiales de cáncer de mama²⁵⁵, 21 casos eran carcinomas medulares que, en el 85,7% de los casos, presentaban un tipo basal-like y, en el 61,2%, los RA eran negativos. Scawn et al.²⁵⁶ en una serie de 74 casos de cáncer mama invasivos con RE- y RP- vieron que en 21 casos se trataba de carcinomas medulares. Aunque la mayoría de los tumores en este estudio fueron CDI (68%), un alto porcentaje de casos (28%) eran del tipo medular, siendo ésta una incidencia mucho mayor que la reconocida para el carcinoma medular en otros estudios. Este hecho apoya la idea de que la gran mayoría de los tumores medulares son RH-. Sería interesante, con un número mayor de casos, conocer la evolución pronóstica del carcinoma medular con y sin RA.

En el presente estudio, de los 357 casos estudiados, 10 casos (2,8%) se han diagnosticado como carcinomas medulares. Respecto a la expresión de RH, se evidencia ausencia de expresión de RA, RE y RP en el 100%, 70% y 80% de los casos respectivamente. En una serie²⁵⁷ de 457 pacientes con cáncer de mama, 347 casos eran CDI y dentro de éstos el 72,9% expresaban RA. A pesar de que en la mayoría de los tipos histológicos la expresión de los RA era fuerte, en algunos tipos como los carcinomas metaplásicos, medular y mucinoso las tasas de RA- eran elevadas ($p=0,030$)

En relación al resto de variables histopatológicas, en la presente serie no se han encontrado otras relaciones estadísticamente significativas. Sin embargo, en la literatura se describen relaciones entre la expresión de RA y características histopatológicas favorables. En la serie de Park et al.¹³² donde se estudia la expresión de RA en 931 tumores, la expresión de RA se relacionó significativamente con una edad avanzada al diagnóstico, un tamaño más pequeño, tumores bien diferenciados y con elevada expresión de RE y no TN, y un índice proliferativo más bajo. En el trabajo

de Ogawa et al.²³⁹ la expresión de RA fue mayor en tumores más pequeños ($p= 0,045$) y de grado histológico bajo ($p= 0,0001$). Los resultados de estos trabajos se comparan con los obtenidos en la presente serie en la Tabla 5.2.

TABLA 5.2: RA+	T1	N0	G I/II
Park et al. (n=541)	56% ($p<0,001$)	58,2% ($p=0,26$)	81,9% ($p<0,001$)
Ogawa et al. (n=142)	27,77% ($p=0,045$)	73,52% ($p=0,045$)	88,29% ($p=0,0001$)
Serie actual (n=168)	48,2% ($p=0,718$)	42,7% ($p=0,095$)	61% ($p=0,33$)

Con respecto a la afectación ganglionar, en una serie retrospectiva de 184 pacientes²⁵⁸, se muestra una relación inversa entre la expresión de RA y el estado afectado de los ganglios linfáticos ($p<0,05$). Más concretamente, en el grupo de pacientes con afectación ganglionar, que supone el 45% de la serie, las pacientes con tumores que expresan RA presentan una mejor supervivencia a 5 años en comparación con las que no expresan RA (89,3% vs 67,3%, $p<0,05$).

En el ámbito concreto de las variables IHQ, el presente trabajo muestra una relación inversa entre la expresión de RA y Ki67, de tal manera que la expresión de RA se asocia a un índice bajo de proliferación ($p<0,0001$). Estos resultados están en consonancia con los publicados anteriormente^{132,234,236,238}. Fuera de los objetivos del presente estudio, se ha analizado la relación entre el Ki67 y el estado de los RE y RP, presentando en ambos casos una concordancia similar ($p<0,0001$).

También se ha observado una relación inversa entre la expresión de RA y p53 ($p=0,024$). Esta analogía se muestra igualmente en otros trabajos^{236,239} y del mismo modo, se ha realizado el análisis con los RE y los RP, encontrando en ambos casos

una correspondencia semejante ($p < 0,0001$).

En el caso de la sobreexpresión de HER-2, no se ha encontrado una relación con la expresión de RA en el presente estudio. Sin embargo, en otros trabajos se describe una vinculación entre ambos biomarcadores^{132,259,260}. Destaca el artículo de Zhao et al.²⁵⁹ con 240 pacientes con cáncer de mama, en el que los tumores RA+ (59,2%) coexpresaron significativamente más a menudo HER2+ ($p < 0,01$). En los modelos de Cox, la expresión de RA (HR=0,248, IC 95%: 0,086-0,716) y el estado de los ganglios linfáticos (HR=6,401, IC 95%: 1,428-28,686) fueron predictores independientes de SLE en cánceres RE+, mientras que la coexpresión de RA+/HER2+ (HR=2,927, IC 95%: 1,256-6,821) y el estado de los ganglios linfáticos (HR=2,690, IC 95%: 1,041-7,840) fueron predictores independientes de SLE en cánceres RE-. En el trabajo de Lin Fde et al.²⁶¹, en el que se analizaron las características clinicopatológicas y biomarcadores en 104 tumores HER2+, el grupo de carcinomas RA- (14,4%) se asoció con la mayor actividad proliferativa y la mayor frecuencia de alto grado histológico y nuclear, dando lugar a un fenotipo más agresivo.

Cuando se analizan los inmunofenotipos derivados de los perfiles de expresión molecular, se evidencia una posible conexión directa entre la expresión de RA y los subtipos luminales, principalmente con el luminal A, e inversa con los subtipos HER2+ y TN ($p < 0,0001$), lo cual resulta obvio si se consideran los criterios de definición de estos inmunofenotipos. Estas asociaciones se mantienen al analizarlas con la expresión de RE y RP. En una cohorte retrospectiva de más de 1.000 casos de cáncer de mama invasivos en estadios iniciales²³⁶, la expresión de RA se asoció significativamente con características de buen pronóstico, incluida la edad más avanzada, el tamaño tumoral más pequeño, el grado más bajo y la histología tipo lobulillar, particularmente en los tumores RE+. Con respecto a los subtipos moleculares, se observa una relación con la expresión de RA ($p < 0,001$). La expresión

de RA más alta se describe en tumores luminales (499/778, 64,1%) y la más baja en tumores TN de tipo no basal (5/48, 10,4%). Además, se muestra una asociación negativa con HER2, p53 y Ki67. El análisis multivariante evidencia que un nivel de expresión de RA más alto es un indicador de mejor resultado independientemente del tamaño tumoral, grado y estadio ganglionar (HR=0,80, IC 95%= 0,64-0,98; p=0,033).

Los resultados relacionados con las variables inmunohistoquímicas de algunos de los trabajos citados se comparan con los obtenidos en la presente serie en la Tabla 5.3.

TABLA 5.3:	RE+	RP+	HER2+	Ki67+	Perfil IHQ	p53+
RA+						
Park et al. (n=541)	86,9% (p<0,001)	74,9% (p<0,001)	26,4% (p=0,150)	30,2% (p<0,001)		
Aleskandarany et al. (n=610)	63% (p<0,001)	65,2% (p<0,001)	41,8% (p=0,003)	46,9% (p<0,001)	Luminal 64,1% (p<0,001)	44,7% (p<0,001)
Qi et al. (n=751)	84% (p<0,0001)	65% (p<0,0001)	34% (p=0,7348)	50,9% (p=0,0013)	Luminal 78,7%	
Elebro et al. (n=467)	91,7% (p<0,0001)	50,4% (p=0,004)	8,3% (p=0,49)	29,3% (p=0,0002)	Luminal 90,8%	
Ogawa et al. (n=142)	71,1% (p=0,027)	56,3% (p=0,016)	18,5% (p=0,32)			21% (p=0,0097)
Serie actual (n=168)	92,3% (p<0,0001)	75% (p<0,0001)	11,3% (p=0,801)	20,4% (p<0,0001)	Luminal 93,5% (p<0,001)	15,2% (p=0,024)

Los RA se expresa en más del 60% de los casos de cáncer de mama y en hasta un 90% de tumores RE+²⁶². En la presente serie, los RA se expresan en el 92,3% de los tumores RE+ y en el 75% de los RP+ y se ha encontrado una relación significativa de la expresión de RA con los RE y RP (p<0,0001 en ambos casos). Al analizar los resultados del multivariante, se mantiene una relación significativa con la expresión de RE (OR= 7,762, IC 95%: 3,245-18,570; p<0,0001) pero no con los RP (p=0,163).

Estas asociaciones se han descrito ampliamente en la literatura, sobre todo con el RE^{132,234,236,239,263}. Sin embargo, la expresión de RA y, en particular, la alta relación RA: RE en tumores luminales, parece estar involucrada en la resistencia al tratamiento hormonal con IA o tamoxifeno. En este contexto, se ha propuesto que habría un grupo de cánceres de mama que podrían beneficiarse del uso de los inhibidores de RA, que es una terapia bien tolerada y su uso en combinación con otros agentes parece factible²⁶².

En la actualidad, el tratamiento sistémico del cáncer de mama se establece mediante terapias multimodales basadas en las características patológicas y moleculares de cada tumor. La utilización de terapias diana para RE y HER2 en el carcinoma de mama ha demostrado una notable eficacia clínica para los subconjuntos apropiados de pacientes. Sin embargo, sólo alrededor del 15% y el 70% de los cánceres de mama son positivos para HER2 y RE, respectivamente; y aproximadamente de 10-24% de los tumores son TN que no se beneficiarán de estas terapias dirigidas^{136,234}. En el estudio de Qi et al.²³⁴ de 980 casos de pacientes chinas, el 16% de los casos fueron TN, y de éstos, el 53% expresaban RA. En este subgrupo de pacientes, la determinación de los RA podría ser útil para determinar los casos que se beneficiarían de una diana terapéutica. Además, parece lógico considerar los RA como una diana alternativa cuando los carcinomas RE+ y/o HER2+ se vuelven resistentes a las terapias dirigidas contra RE y/o HER2¹³⁶. En relación a este tema, recientemente se han publicados los resultados de un estudio en fase II²⁶⁴ que evalúa la actividad antitumoral y la seguridad de un inhibidor del RA, la enzalutamida, en pacientes con tumores TN que expresan RA y son localmente avanzados o metastásicos. La tasa de beneficio clínico a las 16 semanas ha sido del 25% (IC 95%: 17%-33%) en la población con intención de tratar (n=118) y del 33% (IC 95%: 23%-45%) en el subgrupo evaluable (n=78). La mediana de supervivencia libre de progresión ha sido

de 2,9 meses en la población con intención de tratar y de 3,3 meses en el subgrupo evaluable, y la mediana de supervivencia global presentada ha sido de 12,7 meses en la población con intención de tratar y de 17,6 meses en el subgrupo evaluable. Los autores concluyen que la enzalutamida ha demostrado actividad clínica y es bien tolerada en pacientes con tumores avanzados TN y que expresan RA.

Los tumores apocrinos se caracteriza por expresión de RA y la asociación en muchos casos con la amplificación de HER2. En un estudio de 400 casos¹³⁶, se objetivó una fuerte correlación entre la diferenciación apocrina y la expresión de RA (12 casos de RA+ de 20 casos de tumores apocrinos, y 14 casos de tumores apocrinos con RA+ y HER2+), por lo que parece razonable la evaluación rutinaria de la expresión de RA, si no en todos los carcinomas de mama, al menos en los apocrinos y los carcinomas triple negativo para aprovechar los beneficios potenciales de los RA como una diana terapéutica, solos o en combinación con un bloqueo combinado de la señalización de RA y HER2^{132,136,265,266}.

En consonancia con lo anterior, el presente estudio observa una obvia y esperable asociación estadísticamente significativa entre la expresión de RA y la utilización de la terapia hormonal. Esta relación se explica por la frecuente expresión conjunta de los RA con los RE y RP en el cáncer de mama. En los últimos años, han aparecido varios estudios que evalúan el papel de la expresión de los RA en la eficacia de la HT.

Es reseñable que, en el estudio de Agrawal et al.²⁶⁷, con casi 500 pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía radical, la eficacia terapéutica de la HT fue mayor en el grupo de pacientes con RA+ que en el de RA-. Además, el pronóstico para las pacientes con RA+ que se sometieron a HT fue mejor que las pacientes con RA+ que no recibieron HT después de la cirugía radical primaria del cáncer de mama.

El efecto de la expresión de los RA se valora también en un estudio de más de 600 pacientes con RE+ que recibieron HT con o sin adición de QMT al tratamiento²⁶⁸. Con una mediana de seguimiento de 70 meses, la elevada expresión de RA mostró una mejor supervivencia, fundamentalmente en el subgrupo de pacientes que recibieron HT sola (SLE: HR=0,111; IC 95%: 0,013-0,961; SG: HR=0,135; IC 95%: 0,015-1,208).

Si se profundiza en el estudio de este valor predictivo para la HT, Hilborn et al. publicaron un estudio²⁶³ que evalúa la relevancia de la expresión del RA en la efectividad del tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama, con independencia del estado de los RE. Se vio que en el grupo de pacientes con RE-, la expresión de RA+ se asoció a una disminución de la tasa de recurrencias con el uso del tamoxifeno (HR=0,34; IC 95%: 0,14-0,81; p=0,015), observándose el efecto contrario en el grupo de tumores RA- (HR=2,92; IC 95%: 1,16-7,31; p=0,022). Este mismo efecto en la recurrencia se evidenció en el grupo de pacientes triple negativo (Tumores RA+: HR=0,12; IC 95%: 0,014–0,95; p=0,044; Tumores RA-: HR=3,98; IC 95%: 1,32–12,03; p=0,014). En el grupo de pacientes con RE+ hubo beneficios, en términos de recurrencia, con el uso del tamoxifeno, pero independiente de la expresión de RA. Ante estos resultados, los autores concluyen que la expresión de los RA puede predecir el beneficio del tratamiento con tamoxifeno en pacientes con RE- y triples negativos.

En relación al papel de la expresión de los RA con la eficacia del tratamiento con QMT, los principales resultados publicados son más controvertidos. Un estudio retrospectivo²⁶⁹ comparó los resultados de una cohorte de pacientes no tratadas con QMT con una cohorte que recibió QMT adyuvante. Además, se determinó el efecto de los RA en una tercera cohorte de pacientes RE+ tratadas con QMT. En la cohorte tratada con QMT, la baja expresión de los RA se asoció con una SLE más corta (OR=2,34, IC 95%: 1,01-5,43, p=0,047) que no se observó en la no tratada. En los

casos con RE+ tratados con QMT, el grupo de tumores con elevada expresión de RA se asoció a una mejora en la SLE (74% VS 57%, $p=0,013$). Ante estos resultados, los autores concluyen que la expresión de RA está asociada con una mejor respuesta a la QMT en pacientes RE+. Sin embargo, en el estudio de Park et al.²⁶⁸ no se demostraron beneficios significativos de la QMT en el grupo con elevada expresión de RA y sí en el grupo de pacientes con expresión de RA intermedia o baja (SLE: HR=2,679, IC 95%: 1,452-4,944; SG: HR=3,371, IC 95%: 1,611-7,052). Otro estudio con un diseño similar²⁷⁰, con pacientes con cáncer de mama y RE+ que recibieron HT con o sin adición de QMT, muestra que la expresión de RA fue un marcador significativo de buen pronóstico en el grupo que recibió QMT junto con HT, con una mejora en el tiempo de recaída ($p=0,15$) y en la supervivencia específica de la enfermedad ($p<0,001$).

Finalmente, habría que analizar y discutir los resultados y sus implicaciones pronósticas directas dado que, como se ha visto, la presente serie no evidencia una heterogeneidad reseñable entre los casos RA+ y RA-. Así, de forma global, y con un seguimiento medio de 132 meses, la expresión de RA aparece como un factor pronóstico significativo para la SG ($p=0,022$). Las tasas de SLE y de SG de las pacientes que han expresado RA han sido de 83,6% y 90,3%, respectivamente. En el grupo de pacientes con RA-, las tasas de SLE y de SG han sido de 77,1% y 83,5%, respectivamente.

En el trabajo de Park et al.¹³², en el que se determinó la expresión de RA en más de 900 pacientes, en un 58,1% la expresión del RA fue positiva. Con un seguimiento medio de 72,7 meses de duración, la expresión de RA fue un factor pronóstico significativo para la SLE y SG. La SLE a los 5 años y la SG de las pacientes con tumor de RA+ fueron 88,2% y 93,8%, respectivamente. La SLE a 5 años y la SG de aquellos

con RA- fueron 83,7% y 90,1%, respectivamente. En el subgrupo de paciente con RE+, casi un 70% presentaban además RA positivos. La expresión de RA en este subgrupo se asoció significativamente con tumores más pequeños, sin afectación ganglionar, con grados I y II, con elevada expresión de RP y un menor índice de proliferación. Los autores atribuyen sus resultados a que los RA pueden actuar como un marcador adicional a la respuesta endocrina de los casos con RE positivos y como diana terapéutica de los tumores con RE negativos.

En consonancia con estos, en el trabajo de González-Angulo et al.²⁷¹, con 347 muestras de cáncer de mama, la expresión de RA se objetivó en el 50% de los casos. La expresión del RA se asoció con características de buen pronóstico (edad avanzada al diagnóstico, estadios iniciales, buena diferenciación, expresión de RE y RP) y fue un factor pronóstico significativo de SG ($p= 0,004$) y SLE ($p= 0,0002$). La tasa estimada de SG a 5 años fue del 79% para las pacientes con niveles elevados de RA y del 64% para las pacientes con bajos niveles de RA. La tasa estimada de SLE a 5 años fue del 76% para las pacientes con niveles altos de RA y del 52% para las pacientes con niveles bajos de RA. En el grupo de pacientes con RE+, el 81% presentaba RA+ y se asoció con una SLE significativamente mejor ($p= 0,016$) y una tendencia hacia tiempos de SG mejores ($p=0,06$) en estas pacientes respecto a las que no expresaban RA.

También Elebro et al.²³⁵ evaluaron el valor pronóstico de la expresión del RA, solo y en combinación con el RE, en 913 tumores de mama. La expresión de RA se encontró en el 85% de los casos y se asoció con una edad avanzada al diagnóstico y con otros factores de buen pronóstico como un bajo grado histológico y una elevada expresión de RE y RP. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, las pacientes con tumores con RA- tenían significativamente una SLE peor en comparación con las pacientes con tumores RA+ ($p= 0,025$). No obstante, al estratificar la serie en función de la expresión de RE, la condición RA+ se muestra como un factor de buen pronóstico para la SLE

en el subgrupo RE+ RA+ ($p= 0,027$), pero confiere un peor pronóstico en el grupo de pacientes con tumores RE- RA+ ($p= 0,13$).

Los resultados relacionados con la supervivencia de los anteriores trabajos citados se comparan con los obtenidos en la presente serie en la Tabla 5.4.

TABLA 5.4:	RA%	SLE		SLE p	SG		SG p
		RA-	RA+		RA-	RA+	
Park et al. (n=931)	58,1%	83,7%	88,2%	0,023	90,1%	93,8%	0,048
González-Angulo et al. (n=347)	50%	52%	76%	0,0002	64%	79%	0,004
Elebro et al. (n=913)	85%	81,2%	89,37%	0,025			
Serie actual (n=358)	47,1%	77,1%	83,6%	0,074	83,5%	90,3%	0,022

En una publicación reciente del mismo grupo²⁷² se evalúa el papel diferencial de los RA en el pronóstico y la mortalidad del cáncer de mama, dependiendo del estado del RE. La expresión de RA se asoció con marcadores de buen pronóstico, como un tamaño tumoral más pequeño, menor grado histológico, co-expresión de RE/RP e índice de proliferación bajo, y con una menor mortalidad por cáncer de mama en el análisis univariante, especialmente durante los primeros 5 años después del diagnóstico (HR=0,4; IC 95%: 0,2-0,7). Sin embargo, en el análisis multivariante para el seguimiento a corto plazo, en el que se estratificó en función de la expresión del RE, se indicó una mayor mortalidad por cáncer de mama entre las pacientes con tumores RE- RA+ (HR=3,5; IC 95%: 1,4-9,1) en comparación con otras combinaciones de RA y RE.

En la presente serie, al estratificar en función de la expresión de RE, no se ha encontrado diferencias significativas en cuanto al pronóstico y la supervivencia a 10

años (SLE: $p=0,882$; SG: $p=0,853$). No obstante, se aprecia que existe una diferencia en términos absolutos en el caso de RE-RA+, especialmente en relación a la SLE, que podría mostrar una tendencia que no alcanza significación debido al número de casos recogidos y que, con una serie mayor, podría llegar a ser evidente.

En contraposición a los datos presentados por Elebro et al. en el grupo de RE- RA+, existen publicaciones en la literatura que presentan buenos resultados en este grupo, fundamentalmente de tumores TN²⁷³. En un estudio observacional retrospectivo de 45 casos de tumores TN²⁷⁴, se evaluó la expresión del RA que estuvo presente en el 26,6%. La expresión del RA, en el análisis univariante, se asoció significativamente con la SG (HR= 0,26; IC 95%: 0,08-0,88, $p=0,03$) y esta asociación se mantuvo en el multivariante (HR= 0,15; IC 95%: 0,04-0,59, $p=0,01$). He et al.²⁷⁵ analizaron retrospectivamente el valor pronóstico de la expresión de RA en 287 pacientes TN. La expresión del RA se encontró en el 25,8% de los casos. La SLE a 5 años para los pacientes con RA+ y RA- fue 87% y 74,2%, respectivamente. Las tasas de SG de las pacientes RA+ y RA- fueron 94,2% y 82,3%, respectivamente. Las pacientes RA+ tuvieron una SLE (HR= 0,40; IC 95%: 0,20-0,79, $p=0,008$) y una SG (HR= 0,34; $p=0,011$) significativamente mayor que las pacientes RA- en el univariante. En el análisis multivariante, el RA+ siguió siendo un predictor significativo de SLE (HR=0,47; IC 95%: 0,23-0,94, $p=0,032$). Un estudio prospectivo realizado por Loibl et al.²⁷⁶, vinculado al ensayo alemán GeparTrio, mostró que en el grupo de tumores TN, la expresión de RA se asoció con una SLE a 5 años significativamente mejor en el grupo de RA+ (85,7%) en comparación con RA- (65,5%) y con una SG a 5 años de 95,2% en comparación con 76,2%. Estos datos avalan la utilidad pronóstica de la determinación del RA en los tumores TN con el fin de identificar los casos con una mejor supervivencia y que podrían ser candidatos potenciales a terapia antiandrogénica.

Además de su relación pronóstica con la expresión de RH, el verdadero valor

pronóstico se establece ante una estratificación para su estadificación clínica. Así, en un metaanálisis de 2014¹³⁵, que evaluó 19 estudios con un total de 7.693 pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos en las que se analizó la expresión tumoral del RA, se concluye que los tumores que expresan RA se asocian con una SG a 3 y 5 años mejor que los que no lo expresan (OR=0,47; IC 95%: 0,39-0,58, $p<0,001$; OR=0,40; IC 95%: 0,29-0,56, $p<0,001$). Los resultados para la SLE a 3 y 5 años fueron similares (OR=0,43; IC 95%: 0,35-0,52, $p<0,001$; OR=0,34; IC 95%: 0,21-0,56, $p<0,001$) y el efecto de la expresión de RA sobre la SG y la SLE parece independiente de la co-expresión de RE. Por tanto, la expresión de RA en estas pacientes se asocia con un mejor pronóstico, con aproximadamente la duplicación de la SG a los 3 y 5 años, independientemente de la co-expresión de RE.

En otro metaanálisis más reciente²⁷⁷, en el que se incluyeron 22 estudios con un total de 10.004 pacientes, se evaluó también el papel pronóstico de la expresión tumoral del RA en el cáncer de mama temprano. La expresión de RA se asoció con una mejoría de la SLE (HR=0,46; IC 95%: 0,37-0,58, $p<0,001$) y una mejor SG (HR=0,53; IC 95%: 0,38-0,73, $p<0,001$). Estos resultados apoyan la asociación de la expresión de RA con un resultado clínico favorable en el cáncer de mama en estadio precoz.

En la serie actual, al estratificar por estadios TNM la SLE y la SG, se evidencia que la expresión de RA en el estadio III supone una mejoría significativa de la SLE ($p= 0,046$) y la SG ($p= 0,003$) frente a estadios precoces. El estadio III implica enfermedad locorregional, afectación ganglionar extensa (≥ 4 ganglios axilares afectados y/o afectación evidente de los ganglios de la mamaria interna) y/o tumores avanzados (> 5 cm o que afecten a la pared torácica o la piel), sin afectación sistémica. Esta diferencia pronóstica en cuanto a la expresión de RA en pacientes con estadio III podría ser útil en el manejo terapéutico de las mismas, siendo posible actuar con medidas antiandrogénicas junto con el resto de tratamiento sistémico, e incluso como

terapia de rescate cuando aparecen resistencias al tratamiento. En la serie de carcinomas inflamatorios de Gong et al.²⁴¹, las pacientes que tenían tumores RA- y RE- tenían una SG ($p= 0,03$) y supervivencia específica de la enfermedad ($p= 0,04$) peor que las pacientes que tenían otras combinaciones de expresión de RE y RA.

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de la expresión de RA fue de 168 de una serie de 357 casos intervenidos de carcinoma invasivo de mama.
2. Se evidencia una relación entre la expresión de RA y las variables edad de la menopausia y utilización de HT en el análisis univariante. La relación de la expresión de RA con la edad de la menopausia se mantiene en el análisis multivariante.
3. Se aprecia una asociación entre la expresión de RA y las variables tipo histológico, expresión de RE, expresión de RP, Ki67 y perfil IHQ en el análisis univariante. La relación de la expresión de RA con RE se mantiene en el análisis multivariante.
4. La expresión de RA se asocia con una SGE mejor respecto a las pacientes que no expresan RA.
5. La expresión de RA se vincula a una mejor SGE y SLE en las pacientes en estadio III.
6. No se objetiva una relación entre la expresión de RA y RE en cuanto a SGE ni SLE.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*. 2013; 49(6): 1374-403.
2. Córdoba Cardona O, García-Valdecasas Vilanova B, Quintana Ruiz MJ. Anamnesis. Exploración física. Factores de riesgo. En: Modolell A, Izquierdo M, Sabadell MD, Prats M editores. *Manual de Práctica Clínica en Senología* 2015. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, 2015: 31-36.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66(1):7.
4. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. Aziz SA, ed. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7695.
5. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, Kuppen PJK, van de Water W, Portielje JEA et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 124: 801.
6. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L, The Uppsala/Örebro Breast Cancer Group. Differences in Management of Older Women Influence Breast Cancer Survival: Results from a Population-Based Database in Sweden. Franco E, ed. *PLoS Medicine*. 2006;3(3):e25.
7. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CH, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D et al. Association Between Age at Diagnosis and Disease-Specific Mortality Among Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA*. 2012;307(6):590-597.
8. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of

- eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212.
9. Silber JH, Rosenbaum PR, Clark AS, Giantonio BJ, Ross RN, Teng Y et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. *JAMA.* 2013;310(4):389.
 10. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295:2492.
 11. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606.
 12. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, Willett WC, Barbieri RL, Hankinson SE. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2013;15(2):R19.
 13. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer.* 1990;46(5):796.
 14. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer.* 2013;132(11):2619.
 15. 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.* 2000;152(10):950.
 16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51

- epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047.
17. Long-term Oral Contraceptive Use and the Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 1983;249(12):1591-1595.
 18. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA*. 1983;249(12):1591.
 19. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):65.
 20. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025.
 21. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994;139(8):819.
 22. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, Decarli A, Palli D, Parazzini F, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ*. 1988;297(6656):1096.
 23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187.
 24. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1364.
 25. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G, et al. Breastfeeding

- and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2398.
26. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):96.
27. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, et al. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br J Cancer.* 2001;84(11):1472.
28. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(1):37.
29. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2016;52:138-54.
30. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA.* 2003;290(10):1331.
31. Bardia A, Hartmann LC, Vachon CM, Vierkant RA, Wang AH, Olson JE, et al. Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2478.
32. Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, Rosner B, Colditz GA. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(10):728.
33. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004;111(5):762.

34. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152(6):514.
35. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006;296(2):193.
36. 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*. 2015;182(11):917-25.
37. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(8):515-25.
38. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1752.
39. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-45.
40. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(2):301.
41. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 1994;58(6):774-80.
42. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2008;98(1):9.

43. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):219-36.
44. Farvid MS, Chen WY, Michels KB, Cho E, Willett WC, Eliassen AH. Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2343.
45. Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, Buring JE, Campos H, Dai Q, et al. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(24):1905-16.
46. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1672.
47. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295(6):629.
48. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev.* 2010 Jun;23(1):169-79.
49. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389.
50. Slattery ML, Kerber RA. A Comprehensive Evaluation of Family History and Breast Cancer Risk: The Utah Population Database. *JAMA.* 1993;270(13):1563-1568.
51. Malone KE, Daling JR, Doody DR, Hsu L, Bernstein L, Coates RJ et al.

- Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res.* 2006;66(16):8297.
52. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(16):1215-23.
53. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1329-1333
54. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, et al. Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005;10(4):325.
55. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(3):229.
56. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(1):237-44.
57. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006;11(5):435.
58. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer.* 2007;109(2):180-7.
59. Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from

- 1975 to 2006. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1564.
60. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):725-34.
61. Esserman LJ, Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2016 [acceso 7 de Diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
62. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician*. 2000;61(8):2371.
63. van Dam PA, Van Goethem ML, Kersschot E, Vervliet J, Van den Veyver IB, De Schepper A, et al. Palpable solid breast masses: retrospective single- and multimodality evaluation of 201 lesions. *Radiology*. 1988;166(2):435.
64. Sierra García A, Fernández Ferrero FE. Lesión no palpable. En: Sierra García A, Piñero Madrona A, Illana Moreno J. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. *Cirugía de la mama*. Arán, 2006: 110-114.
65. Sabel MS. Clinical manifestations and diagnosis of a palpable breast mass. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2015 [acceso 2 de Diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
66. Matro JM, Li T, Cristofanilli M, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, et al. Inflammatory breast cancer management in the national comprehensive cancer network: the disease, recurrence pattern, and outcome. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(1):1-7.
67. Walshe JM, Swain SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis*. 2005-2006;22:35.
68. Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD. Molecular biology of breast cancer metastasis. *Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular*

- determinants. *Breast Cancer Res.* 2000;2(6):423.
69. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. *Cancer.* 2005;104(6):1158.
70. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer.* 1993;72(4 Suppl):1449.
71. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(15):1151.
72. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Nelemans PJ, von Meyenfeldt MF, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2003;163(10):1194.
73. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology.* 2002;224(2):569.
74. Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology.* 2008;246(1):116.
75. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol.* 2008;18(7):1307-18.
76. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer.* 2003; 98:468–473.
77. Tillman GF, Orel SG, Schnall MD, Schultz DJ, Tan JE, Solin LJ. Effect of breast

- magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3413-23.
78. Camps Herrero J. Controversies in breast MRI. *Radiologia.* 2010;52 Suppl 1:26-9.
79. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, Van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology.* 1997;205(2):437-40.
80. Orel SG, Weinstein S, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology.* 1999;212(2):543-9.
81. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(3):868-77.
82. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer.* 2011;117(17):3900.
83. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004;351(5):427.
84. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1664.
85. American College of Radiology. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS, 5th ed. En: D'Orsi CJ, Sickles EA,

- Mendelson EB, Morris EA, et al. (Editores). American College of Radiology. Reston, VA 2013.
86. Sickles EA. Probably benign breast lesions: when should follow-up be recommended and what is the optimal follow-up protocol?. *Radiology*. 1999;213(1):11
87. Campeau RJ, Kronemer KA, Sutherland CM. Concordant uptake of Tc-99m sestamibi and Tl-201 in unsuspected breast tumor. *Clin Nucl Med*. 1992;17(12):936-7.
88. Prats E, Razola P, Sainz JM, Tardín L, Andrés A, Abós MD, et al. Gammagrafía de mama con 99mTc-MIBI en la práctica clínica. Repercusión en el manejo clínico del paciente. *Rev Esp Med Nucl*. 2007;26(3):153-9.
89. Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, Connolly JL, Schnitt SJ, Baum JK, et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi breast imaging: multicenter trial results. *J Nucl Med*. 2000;41(12):1973-9.
90. Vargas HI, Agbunag RV, Kalinowski A, Tolmos J, Klein SR, Diggles L, et al. The clinical utility of Tc-99m sestamibi scintimammography in detecting multicentric breast cancer. *Am Surg*. 2001;67(12):1204-8.
91. Romero L, Khalkhali I, Vargas HI. The role of nuclear medicine in breast cancer detection: a focus on Technetium-99 Sestamibi scintimammography. *Curr Oncol Rep*. 2003;5(1):58-62.
92. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;80(1):115-26.
93. Taillefer R. Clinical applications of 99mTc-sestamibi scintimammography. *Semin Nucl Med*. 2005;35(2):100-15.
94. Greene LR, Wilkinson D. The role of general nuclear medicine in breast cancer. *J Med Radiat Sci*. 2015;62(1):54-65.

95. Fowler AM. A molecular approach to breast imaging. *J Nucl Med.* 2014;55(2):177-80.
96. Foukakis T, Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [acceso 13 de Enero de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
97. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181.
98. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(1):199-204.
99. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst.* 2001;17;93(2):112-20.
100. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified?. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):27-34.
101. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3063.
102. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403.
103. Piñero Madrona A, Merck Navarro B, Parrilla Paricio P. Factores pronósticos y estadificación del cáncer de mama. En: Sierra García A, Piñero

- Madrona A, Illana Moreno J. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. Cirugía de la mama. Arán, 2006: 222-233.
104. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3153.
105. D' Eredita G , Giardina C , Martellotta M , Natale T , Ferrarese F. Factores de pronóstico en cáncer de mama: valor predictivo del Índice Pronóstico de Nottingham en pacientes con seguimiento a largo plazo, tratadas en una única institución. *Eur J Cancer (Ed. Española)* 2001; 1: 401-406.
106. Hawkins RA, Tesdale AL, Prescott RJ, Forster T, McIntyre MA, Baker P, et al. Outcome after extended follow-up in a prospective study of operable breast cancer: key factors and a prognostic index. *Br J Cancer.* 2002;1;87(1):8-14.
107. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2868-73.
108. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(6):410-25.
109. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305.
110. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [acceso 16 de Abril de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
111. Collins LC, Laronga C, MD, Wong JS. Microinvasive breast carcinoma.

- [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2017 [acceso 20 de Abril de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
112. Tresserra F, Ardiaca C, Martínez MA. Clasificación anatomopatológica del cáncer de mama. En: Modolell A, Izquierdo M, Sabadell MD, Prats M editores. Manual de Práctica Clínica en Senología 2015. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, 2015: 163-170.
 113. Sullivan T, Raad RA, Goldberg S, Assaad SI, Gadd M, Smith BL, et al. Tubular carcinoma of the breast: a retrospective analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;93(3):199.
 114. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111(3):541.
 115. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology.* 2002;34(4):309.
 116. Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, Coates AS, Viale G, Ohlschlegel C, et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2843-51.
 117. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol.* 2001;32(6):583.
 118. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):166.
 119. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1668.
 120. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of

- surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):717-30.
121. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, Vahl P, Amby N, Dixon JM, et al. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *J Surg Oncol.* 2016;113(6):609-15.
122. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy 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.* 2017; 1;28(8):1700-1712.
123. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
124. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1994;24(1):41-7.
125. Ejlersen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):729-35.
126. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, Maiorano E, Mastropasqua MG, Sonzogni A, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol.*

- 2010;21(2):245-54.
127. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):4014-21.
128. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):927.
129. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, van de Velde CJ, Billingham LJ, Campbell FM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1531.
130. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* 2014;110(3):565-72.
131. Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist.* 2011;16(3):276.
132. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2011; 22(8): 1755-62.
133. Hackenberg R, Schulz KD. Androgen receptor mediated growth control of breast cancer and endometrial cancer modulated by antiandrogen- and

- androgen-like steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1996;56(1–6):113–117.
134. Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, et al. Androgen receptor inhibits estrogen receptor-alpha activity and is prognostic in breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(15):6131–6140.
135. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute.* 2014; 106(1): djt319.
136. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified?. *American journal of cancer research.* 2014; 4(4): 353-68.
137. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118.
138. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287.
139. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989;7(8):1120.
140. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Sève-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1049.
141. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a

- large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5697.
142. Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsy P, Bachleitner T, et al. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma?. *Cancer.* 2003;15;98(12):2547-53.
143. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now?. *Ann Oncol.* 2005;16(11):1723-39.
144. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504.
145. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008;17(4):323-34.
146. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):895-915.
147. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene.* 2007;26(15):2157.
148. Patocs A, Zhang L, Xu Y, Weber F, Caldes T, Mutter GL, et al. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations and nodal metastases. *N Engl J Med.* 2007;20;357(25):2543-51.
149. Pharoah PD, Day NE, Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 1999;80(12):1968-73.

150. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, Bergh J, Klaar S, Eyfjord J, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1157.
151. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;17;406(6797):747-52.
152. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(19):10869.
153. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8418.
154. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(18):10393.
155. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol.* 2004;203(2):661.
156. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier NP, Nelson E, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res.* 2006;8(2):R23.
157. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61.
158. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.* 2006;7:96.
159. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects

- of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012; 26;344:e2718.
160. Halsted WS. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894;20(5):497-555.
161. Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph-node chain; a new procedure for primary operable cancer of the breast. *Cancer*. 1952;5(5):992-1008.
162. Merola L, Remy Sola EF. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Buenos Aires. Editorial Panamericana. 1971:5.
163. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948;2(1):7-13.
164. Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg*. 1972;175(5):624-34.
165. Auchincloss H. Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1963;158:37-46.
166. Meeting of investigators for evaluation of methods of diagnosis and treatment of breast cancer: final report. Geneva: World Health Organization, December 1969.
167. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981; 2;305(1):6-11.
168. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of

- breast cancer. *N Engl J Med.* 1989; 30;320(13):822-8.
169. NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391–5.
170. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrída S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;7;349(6):546-53.
171. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrída S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251(4):595-600.
172. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33.
173. Taghian A, El-Ghamry MN, Merajver SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [acceso 13 de Febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
174. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol.* 2008;47(4):672-81.
175. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;17;347(16):1227-32.
176. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER,

- et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;17;347(16):1233-41.
177. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):412-9.
178. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer.* 2013;1;119(7):1402-11.
179. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014;149(3):267-74.
180. Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3836-45.
181. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1158-70.
182. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Acceso el 7 de noviembre de 2017)
183. Feigelson HS, James TA, Single RM, Onitilo AA, Aiello Bowles EJ,

- Barney T, et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2013;216(5):966-75.
184. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 7;93(21):1633-7.
185. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;15;22(6):1055-62.
186. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1365-83.
187. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;9;305(6):569-75.
188. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-20.
189. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. 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.* 2011;22(8):1736-47.
190. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar.* 2014;27(1):43-53.
191. Carlson GW, Wood WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA.* 2011;305(6):606.
192. Harlow SP, Weaver DL. Management of the regional lymph nodes in breast cancer. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [acceso 18 de Febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
193. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312(11):674.
194. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567.
195. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie. *Lancet.* 1992 May 23;339(8804):1245-8. *Lancet.* 1992;23;339(8804):1245-8.
196. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2004;1;22(1):97-101.

197. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg.* 1999;188(6):586-95; discussion 595-6.
198. Joslyn SA, Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(1):11.
199. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2009;115(8):1613.
200. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol.* 2005;16: 383-388.
201. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
202. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst.* 2001;4;93(13):979-89.
203. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;17;366(9503):2087-106.
204. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk

- breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol.* 2006;20;24(15):2268-75.
205. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014, 21;383(9935):2127-35.
206. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317-27.
207. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16.
208. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.
209. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):672-679.
210. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N*

- Engl J Med. 2005;27;353(17):1784-92.
211. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. J Clin Oncol. 2016;34(19):2303-11.
212. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, 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. 2012;379(9814):432.
213. Galow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol. 2008;26(5):814.
214. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005;97(3):188-94.
215. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012;30(15):1796-804.
216. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;14-20;365(9472):1687-717.
217. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C,

- Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;27;378(9793):771-84.
218. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1689.
219. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;29;372(5):436-46.
220. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2221.
221. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107.
222. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659.
223. 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*. 2011;365(14):1273.
224. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson

- NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673.
225. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744.
226. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 18;(4):CD006243.
227. 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.* 2012;13(1):25-32.
228. 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.* 2016;17(6):791-800.
229. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;13;377(2):122-131.
230. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-89.
231. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleccek

- B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2191-2205.
232. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2017. Disponible en : <https://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana>
233. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, Kau SW, Santa-Maria CA, Arun B, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1179.
234. Qi JP, Yang YL, Zhu H, Wang J, Jia Y, Liu N, et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 chinese breast cancer patients. *Breast cancer : basic and clinical research*. 2012; 6: 1-8.
235. Elebro K, Borgquist S, Simonsson M, Markkula A, Jirström K, Ingvar C et al. Combined Androgen and Estrogen Receptor Status in Breast Cancer: Treatment Prediction and Prognosis in a Population-Based Prospective Cohort. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(16):3640-50.
236. Aleskandarany MA, Abduljabbar R, Ashankyty I, Elmouna A, Jerjees D, Ali S et al. Prognostic significance of androgen receptor expression in invasive breast cancer: transcriptomic and protein expression analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2):215-27.
237. Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, Esaki Y, Sawabe M, Arai T et al. Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. *Histopathology*. 2003;42(2):120-7.
238. Elebro K, Butt S, Dorkhan M, Jernström H, Borgquist S. Age at first childbirth and oral contraceptive use are associated with risk of androgen receptor-negative breast cancer: the Malmö Diet and Cancer Cohort. *Cancer*

- Causes Control. 2014;25(8):945-57.
239. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(5):431-5.
240. Wang J, Zhang X, Beck AH, Collins LC, Chen WY, Tamimi RM, et al. Alcohol Consumption and Risk of Breast Cancer by Tumor Receptor Expression. *Horm Cancer*. 2015;6(5-6):237-46.
241. Gong Y, Wei W, Wu Y, Ueno NT, Huo L. Expression of androgen receptor in inflammatory breast cancer and its clinical relevance. *Cancer*. 2014;120(12):1775-9.
242. Cimino-Mathews A, Hicks JL, Illei PB, Halushka MK, Fetting JH, De Marzo AM, et al. Androgen receptor expression is usually maintained in initial surgically resected breast cancer metastases but is often lost in end-stage metastases found at autopsy. *Hum Pathol*. 2012;43(7):1003-11.
243. Bae MS, Park SY, Song SE, Kim WH, Lee SH, Han W, et al. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: mammographic, US, and MR imaging features according to androgen receptor expression. *Eur Radiol*. 2015;25(2):419-27.
244. Cwikla JB, Buscombe JR, Kolasinska AD, Parbhoo SP, Thakrar DS, Hilson AJ. Correlation between uptake of Tc-99m sestamibi and prognostic factors of breast cancer. *Anticancer Res*. 1999;19(3B):2299-304.
245. Cayre A, Cachin F, Maublant J, Mestas D, Penault-Llorca F. Does 99mTc-sestamibi uptake discriminate breast tumors? *Cancer Invest*. 2004;22(4):498-504.
246. Frost AR, Terahata S, Yeh IT, Siegel RS, Overmoyer B, Silverberg SG. An analysis of prognostic features in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 1995; 8: 830–836.

247. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*. 1996; 77: 113–120.
248. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004; 6: 149–156.
249. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer*. 2008;113(7):1511.
250. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau S, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: Response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2005; 23(1):41-48.
251. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3006.
252. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*. 2003; 15;98(4):703-11.
253. Riva C, Dainese E, Caprara G, Rocca PC, Massarelli G, Tot T, et al. Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma. *Virchows Arch*. 2005;447(4):695-700.
254. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal

- therapy and outcomes. *Eur J Cancer*. 2008;44(1):73-83.
255. Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M, Gomes M, Dufloth R, Zeferino LC, et al. Reappraisal of immunohistochemical profiling of special histological types of breast carcinomas: a study of 121 cases of eight different subtypes. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1066-71.
256. Scawn R, Shousha S. Morphologic spectrum of estrogen receptor-negative breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(3):325-30.
257. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(3):488-92.
258. Meng J, Fu L. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in patients with breast cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2010;15;48(24):1871-4.
259. Zhao L, Niu F, Shen H, Liu X, Chen L, Niu Y. Androgen receptor and metastasis-associated protein-1 are frequently expressed in estrogen receptor negative/HER2 positive breast cancer. *Virchows Arch*. 2016;468(6):687-96.
260. Micello D, Marando A, Sahnane N, Riva C, Capella C, Sessa F. Androgen receptor is frequently expressed in HER2-positive, ER/PR-negative breast cancers. *Virchows Arch*. 2010;457(4):467-76.
261. Lin Fde M, Pincerato KM, Bacchi CE, Baracat EC, Carvalho FM. Coordinated expression of oestrogen and androgen receptors in HER2-positive breast carcinomas: impact on proliferative activity. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):64-8.
262. Basile D, Cinausero M, Iacono D, Pelizzari G, Bonotto M, Vitale MG, et al. Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression. *Cancer Treat Rev*. 2017;61:15-22.
263. Hilborn E, Gacic J, Fornander T, Nordenskjöld B, Stål O, Jansson A. Androgen receptor expression predicts beneficial tamoxifen response in

- oestrogen receptor- α -negative breast cancer. *Br J Cancer*. 2016, 2;114(3):248-55.
264. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 26;JCO2016713495.
265. Tsutsumi Y. Apocrine Carcinoma as Triple-negative Breast Cancer: Novel Definition of Apocrine-type Carcinoma as Estrogen/Progesterone Receptor-negative and Androgen Receptor-positive Invasive Ductal Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 375-386.
266. Gucalp A, Traina TA. Androgen receptor-positive, triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2017 Apr 12. [Epub ahead of print]
267. Agrawal AK, Jeleń M, Grzebieniak Z, Zukrowski P, Rudnicki J, Nienartowicz E. Androgen receptors as a prognostic and predictive factor in breast cancer. *Folia Histochem Cytobiol*. 2008;46(3):269-76.
268. Park S, Park HS, Koo JS, Yang WI, Kim SI, Park BW. Higher expression of androgen receptor is a significant predictor for better endocrine-responsiveness in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):311-20.
269. Witzel I, Graeser M, Karn T, Schmidt M, Wirtz R, Schütze D, et al. Androgen receptor expression is a predictive marker in chemotherapy-treated patients with endocrine receptor-positive primary breast cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(5):809-16.
270. Castellano I, Allia E, Accortanzo V, Vandone AM, Chiusa L, Arisio R, et al. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):607-17.

271. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Bertram F, et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2472-8.
272. Elebro K, Bendahl PO, Jernström H, Borgquist S. Androgen receptor expression and breast cancer mortality in a population-based prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(3):645-657.
273. Rahim B, O'Regan R. AR Signaling in Breast Cancer. *Cancers.* 2017; 24;9(3).
274. Ricciardi GR, Adamo B, Ieni A, Licata L, Cardia R, Ferraro G, et al. Androgen Receptor (AR), E-Cadherin, and Ki-67 as Emerging Targets and Novel Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Patients. *PLoS One.* 2015;3;10(6):e0128368.
275. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol.* 2012;29(2):406-10.
276. Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, Schwabe M, Roller M, Darb-Esfahani S, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(2):477-87.
277. Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohée S, Ameye L, Fumagalli D, Ades F, et al. The Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data. *Clin Cancer Res.* 2017; 1;23(11):2702-2712.

