



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**CÁNCER DE MAMA: SUPERVIVENCIA EN  
FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS  
INMUNOHISTOQUÍMICAS**

**BREAST CANCER: SURVIVAL BASED ON  
IMMUNOHISTOCHEMICAL FACTORS**

**Autor:** Dña. Lucía Quintana Castanedo

**Director:** D. Javier Llorca

**Santander, Junio 2016**

## ÍNDICE

## PÁGINAS

1.	Resumen.....	3-4
2.	Introducción.....	5-20
3.	Objetivos.....	21
4.	Metodología .....	21-23
5.	Resultados .....	24-34
6.	Discusión.....	35-39
7.	Conclusiones.....	40
8.	Bibliografía.....	41-47
9.	Agradecimientos.....	48

## **1. RESUMEN:**

### **Cáncer de mama: supervivencia en función de las características inmunohistoquímicas.**

Autor: Quintana L

**INTRODUCCIÓN:** Las características inmunohistoquímicas son uno de los aspectos que más importancia presenta a la hora de valorar las diferencias en el pronóstico entre los principales subtipos de cáncer de mama. El objetivo de este estudio es analizar las diferencias pronósticas en base al estado de los receptores hormonales y HER2, en términos de supervivencia global y libre de enfermedad.

**MÉTODOS:** Se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo gracias al reclutamiento de casos incidentes de cáncer de mama en la población de Cantabria del área de influencia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Para el estudio de las curvas de supervivencia se ha utilizado el método de Kaplan-Meier. Como medida de asociación se ha utilizado la Hazard Ratio (HR) ajustada por potenciales confusores mediante regresión de Cox.

**RESULTADOS:** La presencia de receptores hormonales positivos se asocia a menor riesgo de muerte o recaída tumoral (HR=0.20; IC95% 0.04 – 0.86; P=0.03). El estado del receptor de estrógenos y el de HER2 (HR=4.10; IC95% 1.21-13.91 P= 0.02) se encuentran asociados a la supervivencia global y libre de enfermedad del cáncer de mama, mientras que los resultados del estado del receptor de progesterona y los tumores TN no son estadísticamente significativos (P=0.66 y P=0.12 respectivamente). De todos los subtipos tumorales, el luminal A ha presentado la mayor supervivencia, seguido del TN, luminal B y HER2.

**CONCLUSIONES:** El receptor de estrógenos, receptor de progesterona y HER2 se consideran claros marcadores pronósticos en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en el cáncer de mama. Los tumores con receptores hormonales positivos se asocian a una mayor supervivencia global y libre de enfermedad al comparar con aquellos con receptores hormonales negativos.

**Palabras clave:** cáncer de mama, subtipos intrínsecos, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, receptores hormonales, HER2, luminal A, luminal B, triple negativo.

## **1. SUMMARY:**

### **Breast cancer: survival based on the immunohistochemical characteristics.**

Author: Quintana L

**BACKGROUND:** Immunohistochemical characteristics are one of the most important aspects when it comes to evaluate differences in prognosis within the major subtypes of breast cancer. The main aim of this project is to analyse the differences in prognosis based on the hormonal receptors status and HER2 status regarding overall survival and disease free survival.

**METHODS:** A prospective cohort study has been developed thanks to the recruitment of incident cases of breast cancer in the population of Cantabria within the field of influence of the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Survival curves have been studied using Kaplan-Meier method. Hazard Ratio (HR) has been used as a measure of association adjusted by potential confounding factors using Cox regression.

**RESULTS:** The presence of positive hormonal receptors is associated with a lower risk of death or tumoral relapse (HR=0.20 IC95% 0.04 – 0.86; P=0.03). The status of the estrogen receptor and HER2 are related to the overall survival and the lack of breast cancer, whilst the results of the progesteron receptors and the TN tumors are not statistically significant (P=0.66 and P=0.12 respectively). Considering each one of the tumor subtypes, the luminal A has shown the longest overall survival followed by the TN, Luminal B and HER2 subtypes.

**CONCLUSIONS:** The estrogen receptor, progesteron receptor and HER2 are considered clear prognosis factors in terms of overall survival and disease-free survival in breast cancer. Tumors with positive hormonal receptors are related to a better overall survival and disease-free survival, when compared with the ones that have negative hormonal receptors.

**Keywords:** breast cancer, intrinsic subtypes, overall survival, disease-free survival, hormonal receptors, HER2, luminal A, luminal B, triple negative

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama supone el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, así como la tercera causa de muerte por cáncer, precedido del cáncer de pulmón y colon en el año 2012. En cuanto a la incidencia, es el cáncer más frecuente tras el cáncer colorrectal, próstata y pulmón (en el año 2012 se diagnosticaron 464000 casos nuevos de cáncer de mama).<sup>1</sup>

Este tumor está constituido por un grupo heterogéneo de enfermedades en lo que a aspectos moleculares, patológicos y clínicos se refiere. Una de las clasificaciones existentes y universalmente aceptadas para el cáncer de mama está basada en dividir a los tumores en subtipos según las características inmunohistoquímicas individuales de cada tumor, demostrando diferencias en la expresión de marcadores moleculares, agresividad, y sensibilidad a diversos agentes quimioterápicos.<sup>2,3</sup> Según esta clasificación, definida inicialmente por Perou et al.<sup>2</sup>, se reconocen cuatro subtipos tumorales: luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo. Las características moleculares que definen a cada grupo aparecen descritas en la Tabla 1. Habitualmente, se utilizan de forma indiscriminada los términos triple negativo y basal para denominar al cuarto subtipo tumoral, sin embargo actualmente se sabe que no forman parte de la misma entidad. Con la posterior introducción de los biomarcadores para EGFR y CK 5/6, se redefinió el subtipo triple negativo, creando un segundo esquema con dos nuevos fenotipos: basal y quintuple negativo (5NP). De esta forma, actualmente el subtipo triple negativo se encuentra formado por dos subgrupos a su vez, el subtipo basal (90%) y el quintuple negativo o 5NP (10%), siendo el primero el que se asocia con el peor de los pronósticos de todos los subtipos del cáncer de mama como posteriormente se detallará.<sup>4</sup> Cuando se habla del pronóstico y de las características del triple negativo, se asume que debido al alto porcentaje que representa en este grupo el subtipo basal, se hace referencia a este y no al 5NP. La diferencia en estos dos últimos subtipos mencionados se basa en la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y/o citoqueratinas (CK) 5/6. Además, la evaluación de la tasa de proliferación, determinada por la expresión de Ki67 ayuda a identificar el fenotipo de tumor en el grupo luminal B con mayor precisión que exclusivamente conociendo el estado del receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2.

Por lo tanto, en la actualidad, un perfil de seis biomarcadores parece ser el panel óptimo para aproximar el subtipo molecular de cáncer de mama determinado por perfiles de expresión génica, y obtener una predicción más precisa sobre la supervivencia de cada subtipo tumoral.

Recientemente se ha añadido un nuevo subtipo molecular, el conocido como *claudin-low* (bajo en claudina). Este tumor se caracteriza por expresar niveles bajos de claudina, ausencia de expresión de marcadores de diferenciación de subtipo luminal, y alto grado de expresión de marcadores de la transición epitelio-mesenquimal. Clínicamente, estos cánceres suelen ser mayoritariamente de pobre pronóstico (RE-, RP-, HER2-), con una tasa de respuesta intermedia a quimioterapia neoadyuvante.<sup>5</sup>

Las características clínico-patológicas de cada subtipo intrínseco del cáncer de mama son descritas en la Tabla 2.

<b>TABLA 1</b> <b>Subtipos intrínsecos del cáncer de mama según IHQ</b> <b>(Adaptado de Makki et al, 2015 y Goldhirsch et al, 2013)</b>						
Marcadores IHQ	Luminal A	Luminal B	Luminal B HER2+	HER2	Triple Negativo	
					Basal	5NP
RE RP	RE + RP +	RE + RP – o baja expresión	RE+ RP +/-	RE- RP -	RE- RP-	RE- RP-
HER2 y otros	HER2 – Ki67 Bajo (<14%)	HER2 – Ki67 ≥14%	HER2 + Ki67: cualquier valor	HER2 +	HER2- EGFR y/o CK5/6 +	HER2 – EGFR y CK5/6 -
<i>HER2+ incluye sobreexpresión o amplificación</i>						

#### EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Usando los datos procedentes del “*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*” (SEER),<sup>6</sup> donde se encuentran almacenados los datos de 155175 casos de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama durante 30 años, entre 1990 y 2001, se concluye que en un 63.5% fueron RE+RP+, 12.8% RE+ RP-, 3.1% RE-RP+, y 20.6% fueron RE-RP-. La incidencia de los tumores RE+RP+ aumenta con la edad de forma continua hasta los 43 años, a partir de esta edad se objetiva un pequeño descenso en la incidencia; mientras que la incidencia de los tumores RE+RP- aumenta con la edad hasta el período menopáusico, a partir del cual se aprecia un ligero aumento de la incidencia. La incidencia de RE-RP+ y RE-RP- disminuye con la edad. El incremento de la incidencia del cáncer de mama refleja los cambios en los patrones reproductivos de la sociedad en los últimos años, como pueden ser por ejemplo el retraso del primer nacimiento o el descenso del número de hijos. La SEER objetiva un incremento de la proporción de cánceres con RE+ del 75.4% al 77.5% desde 1992 hasta 1998, mientras que la proporción de cánceres RE- permanece constante en el tiempo.<sup>57</sup>

En la revisión llevada a cabo por Cheng-Har et al.<sup>4</sup> sobre el papel de los receptores hormonales en el cáncer de mama, se afirma que en pacientes jóvenes es más probable la presencia de tumores con RE- en comparación con pacientes de mayor edad, y la probabilidad de presentar tumores con RE+ incrementa con la edad. Se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la distribución geográfica según el fenotipo tumoral, siendo dos veces más frecuentes los tumores RE+ en áreas urbanas que en rurales, y además las pacientes que presentan tumores con RE+ son en su mayoría procedentes de países desarrollados del oeste.

Conocer el estado del RE es esencial para tomar decisiones terapéuticas, pero el papel del RP es más controvertido. Muchos autores se plantean la necesidad de dejar de determinar el estado del RP de forma rutinaria debido a que no genera muchas diferencias en el

tratamiento, ya que en el caso de los tumores con RE+, todos recibirán hormonoterapia, y consideran a los tumores RE-RP+ fruto de artefactos debido a que la expresión del RP es dependiente de estrógenos. Sin embargo, existe diversidad de opiniones en este tema, ya que en algunos estudios sí se han evidenciado diferencias en el pronóstico basadas en el estado del RP.<sup>29</sup>

Según el estudio de Ithemendalu et al.<sup>8</sup> no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad al momento del diagnóstico y los diferentes subtipos moleculares, salvo que las mujeres que presentaban tumores del subtipo luminal B eran más jóvenes al momento del diagnóstico en comparación con las que desarrollaron el subtipo luminal A.

## **FACTORES DE RIESGO Y SUBTIPOS INTRÍNSECOS DEL CÁNCER DE MAMA.**

### *1. Factores reproductivos*

Numerosos estudios previos han concluido la relación existente entre la exposición hormonal y el cáncer de mama, fundamentalmente para aquellos tumores que presentan receptores hormonales positivos, mientras que no se han encontrado asociaciones para aquellos con receptores hormonales negativos. Sin embargo, existe una serie de factores que cabe señalar y pueden encontrarse asociados con un subtipo molecular específico del cáncer de mama.

Se ha objetivado mediante estudios previos que la menarquia temprana incrementa el riesgo de cáncer de mama, sin embargo, parece que una edad de menarquia tardía disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos, mientras que no se han encontrado diferencias significativas con los subtipos HER2 y triple negativo.<sup>9</sup> La edad de la menopausia también se ha relacionado con el cáncer de mama, siendo a más tardía su aparición, mayor el riesgo de cáncer de mama. En este caso, se ha relacionado con un incremento del riesgo de los subtipos tumorales con receptores hormonales positivos, mientras que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en caso de tumores HER2+ y triple negativo.<sup>9</sup>

En cuanto a la paridad, debemos diferenciar dos factores diferentes en su asociación con el cáncer de mama: nuliparidad y multiparidad. Numerosos estudios han concluido que la nuliparidad supone un incremento del riesgo de los subtipos con receptores hormonales positivos, mientras que no se encuentran diferencias significativas entre el resto de subtipos tumorales. Dentro de las mujeres con hijos, aceptando la premisa de que a mayor número de hijos, menor es el riesgo de desarrollar cáncer de mama, se ha evidenciado que existe una asociación de tal forma que un número de hijos elevado disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Existen controversias entre la asociación del subtipo HER2 y el número de hijos.

Sobre la edad del nacimiento del primer hijo, se ha visto que existe una disminución del riesgo de cáncer de mama mayor cuanto más joven sea la mujer en el momento de dar a luz a su primer hijo, fundamentalmente para aquellos tumores con RH+.<sup>9</sup>

El uso de terapia hormonal sustitutiva también ha sido estudiado como factor asociado al cáncer de mama, en donde se ha demostrado un aumento del riesgo de los tumores RH+, no encontrándose diferencias significativas con el resto de grupos tumorales.<sup>9,55</sup>

Existe controversia en cuanto a la asociación de la lactancia materna y el cáncer de mama, sin embargo una de las conclusiones constantes es que existe una disminución del riesgo para aquellos RH+. En cuanto a la toma de anticonceptivos orales, en la mayoría de los estudios no se observan diferencias estadísticamente significativas.<sup>9,10</sup>

## *2. Obesidad y cáncer de mama*

Ping-Ping Bao et al. (N=2676)<sup>10</sup> demostraron que existe relación entre obesidad y cáncer de mama y, además, varía según el estado de fertilidad y según el subtipo tumoral. Sus resultados coinciden con los que se muestran en el metaanálisis de Suzuki et al.<sup>56</sup>, donde se aprecia que, en mujeres post-menopáusicas, el exceso de estrógenos endógenos debido a la obesidad contribuye al aumento de riesgo de cáncer de mama RE+/RP+, de forma que por cada 5 unidades que aumenta el IMC en mujeres post-menopáusicas, se incrementa el riesgo de cáncer de mama un 33% (IC del 95% (20-38)). En mujeres pre-menopáusicas, se observó una reducción del riesgo de cáncer un 10% (IC del 95% (-18, -1)) por cada 5 unidades de incremento del IMC. Esta asociación no se cumple en tumores RE-RP-.

## *3. Diferencias raciales*

A partir de los 35 años, se aprecia una mayor proporción de tumores RE+ en mujeres blancas en comparación con las mujeres de raza negra, presentando estas últimas una mayor tasa de incidencia del subtipo triple negativo. Sin embargo, la magnitud de esta diferencia en la tasa de incidencia de tumores con RE+ entre mujeres negras y blancas se debe en buena parte a las diferencias existentes en los factores de riesgo asociados a subtipos específicos de cáncer de mama como son los factores reproductivos vistos previamente, pero además, hoy en día se cree también que existe una susceptibilidad genética asociada a cada raza que favorece la predisposición del subtipo triple negativo o RE- en algunas poblaciones africanas.<sup>11</sup>

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES SUBTIPOS DEL CÁNCER DE MAMA**

Subtipo	Prevalencia	Características clínicas	Factores de riesgo asociados	Tratamientos farmacológicos dirigidos
Luminal A	40%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada (mujeres post-menopáusicas)</li> <li>- Bajo índice proliferativo</li> <li>- Pequeño tamaño y bajo grado histológico</li> <li>- Baja recurrencia</li> <li>- Sensible a hormonoterapia</li> <li>- Resistente a quimioterapia</li> <li>- Mejor pronóstico de todos los subtipos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menopausia tardía</li> <li>- Nuliparidad</li> <li>- Primer hijo a edad avanzada</li> <li>- Terapia hormonal sustitutiva</li> <li>- Obesidad en post-menopáusicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibidores de la aromataasa, tamoxifeno y otros moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM)</li> </ul>
Luminal B	10-20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres jóvenes</li> <li>- Alto índice proliferativo</li> <li>- Peor pronóstico que Lum. A.</li> <li>- Resistente a quimioterapia (menos que Lum. A)</li> <li>- Sensible a hormonoterapia (menos que Lum. A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menopausia tardía</li> <li>- Caucásicas</li> <li>- Nuliparidad</li> <li>- Primer embarazo a edad avanzada</li> <li>- Terapia hormonal sustitutiva</li> <li>- Obesidad en post-menopáusicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamoxifeno, inhibidores de aromataasa.</li> <li>- Quimioterapia neoadyuvante</li> <li>- Si HER2+: trastuzumab y herceptin</li> </ul>
HER2	10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crecimiento rápido y comportamiento agresivo</li> <li>- Alto índice proliferativo</li> <li>- Alto grado histológico</li> <li>- Afectación linfática frecuente</li> <li>- Quimiosensible</li> <li>- Mal pronóstico a corto plazo</li> <li>- Existencia de terapias dirigidas anti-HER2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibidores selectivos de HER2: traszuzumab, herceptin</li> <li>- Quimioterapia neoadyuvante</li> </ul>

Triple negativo (basal y 5NP)	10-20%	-	Mujeres jóvenes (premenopáusicas)	-	Mujeres africanas	-	Quimioterapia neoadyuvante basada en platinos; inhibidores de PARP, PI3K y EGFR.
		-	Alto grado histológico	-	Obesidad abdominal		
		-	Afectación axilar frecuente	-	Multiparidad		
		-	Altas tasas de recurrencia tras cirugía (> 3 primeros años)	-	Menarquia temprana		
		-	Altas tasas de metástasis a distancia		No lactancia materna		
		-	Mal pronóstico a corto plazo				
		-	Alto índice proliferativo				
		-	Asociado a portadoras BRCA-1 <sup>a</sup>				
		-	Quimiosensible y resistente a hormonoterapia				
<b>Adaptado de Makki et al., 2015, Wang-Lopez et al., 2015 Anderson et al., 2014 y Rattani et al., 2014. <sup>a</sup> Bosch et al (2010).</b>							

## PRONÓSTICO

### 1. Supervivencia

Las tasas de supervivencia del cáncer de mama han aumentado de forma significativa en todo el mundo en las últimas décadas (en Estados Unidos, la tasa de supervivencia en cinco años ha aumentado desde el 75% en 1975-77 a un 90% en 2003-2009).<sup>12</sup> Se ha evidenciado que, además del tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos, otros de los factores relacionados con la supervivencia son el grado tumoral, el estado de los receptores hormonales y HER2.<sup>12</sup>

En términos de supervivencia, la supervivencia global se considera el *gold standard* y el *end-point* más objetivo en la mayoría de los estudios, más aún en los que versan sobre el cáncer de mama.<sup>13</sup> Dentro de los factores pronósticos, las características inmunohistoquímicas del cáncer de mama es uno de los aspectos más estudiados a lo largo del tiempo y de los que se ha evidenciado que existe una estrecha relación con la supervivencia y la respuesta al tratamiento.

Según el estado de los receptores hormonales, los tumores con RE+ y RP+ presentan una mayor supervivencia global a 5 años y mayor supervivencia libre de enfermedad a 5 años comparándose con los tumores RE-RP-.<sup>14</sup> La supervivencia global a 5 años es mayor para el luminal A, seguida del Luminal B/HER2+ y luminal B/HER2- en segundo y tercer lugar respectivamente, siendo los subtipos HER2+ y triple negativo los que peor supervivencia presentan. Diversos estudios muestran resultados comparables que apoyan las conclusiones expuestas.<sup>8,15,16,17,18,19</sup> En todos los estadios, el luminal A ha demostrado ser el subtipo que presenta la supervivencia más alta.<sup>20</sup> De todos los subtipos, el triple negativo es el que presenta la supervivencia más corta y por tanto, el peor pronóstico.<sup>21,22,23,24</sup> Otros autores, como Dawood et al.<sup>25</sup>, aportan datos ligeramente diferentes a los expuestos, afirmando que es el subtipo HER2 el que presenta la supervivencia a 5 años más corta.

La mejor supervivencia libre de enfermedad y libre de metástasis a distancia la presentan los grupos luminal A y luminal B, siendo los HER2 y los del grupo triple negativo los que presentan peor pronóstico en este aspecto.<sup>14</sup> La supervivencia libre de enfermedad a 5 años varía con la edad (a los 40 años, el porcentaje de supervivencia a 5 años es de 54.3 +/- 3.5% y a los 50 años, de un 70.4 +/- 1.3%) según Jaques et al.<sup>13</sup> El hecho de ser mujer joven en el momento del diagnóstico (menor de 40 años) se asocia con mal pronóstico en el fenotipo triple negativo. Este efecto de la edad fue más débil en el subtipo luminal, y no se aprecia en los subtipos HER2.<sup>26</sup>

En todos los tumores que presentan RE+ se observa una mayor supervivencia al compararlos con los tumores con RE-, salvo en el estadio III, donde la supervivencia de los tumores RE+/RP-/HER2- es similar a aquellos que presentan RE-/RP+/HER2+. Esto sugiere que el estado de los receptores de estrógenos resulta más relevante a la hora de valorar la supervivencia que el estado de HER2, y cobra aún más importancia en el estadio III.

En algunos estudios se demuestra que el estado del RP resulta relevante en el pronóstico de las pacientes con tumores RE-. Las pacientes con tumores RE- y RP+ presentan una supervivencia global ligeramente superior de forma significativa en comparación con aquellas con tumores RE- y RP-, aunque no se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de metástasis.<sup>27,28</sup> Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia global y en la supervivencia libre de

enfermedad entre las mujeres con tumores RE-/RP+/HER2- y triple negativo.<sup>29</sup> Parise et al.<sup>20</sup> apoya la importancia del papel del RP en el cáncer de mama, y afirma que la supervivencia es superior en todos los estadios en los tumores RE+/RP+/HER2- y RE+/RP+/HER2+ al compararlo con los tumores RE+/RP-/HER2- y RE+/RP-/HER2+ respectivamente. A pesar del controvertido papel del RP en el pronóstico del cáncer de mama, parece razonable recomendar seguir determinando el estado de dicho receptor de forma rutinaria, debido a que se ha demostrado que en tumores RE-/RP+, aunque la expresión del receptor sea débil, pueden beneficiarse de tratamiento con hormonoterapia.<sup>30</sup> Algunos autores afirman que una alta expresión de receptores de progesterona (superior al 75%) se asocia más con la respuesta a tamoxifeno en mujeres premenopáusicas que con el estado de los receptores de estrógenos.<sup>31</sup>

La sobreexpresión HER2 o amplificación del oncogén HER2 (según IHQ o FISH), está considerada como un factor adverso en los cánceres tanto con ganglios positivos como negativos.<sup>32</sup> En estos últimos, la determinación del HER2 ha permitido reconocer un subgrupo de pacientes que presentan un potencial mal pronóstico en comparación con aquellas mujeres con subtipos con HER2- y que puedan beneficiarse de otros tratamientos. La administración de trastuzumab en pacientes con tumores de mama HER2+ junto con quimioterapia, tanto en enfermedad metastásica como en forma de tratamiento adyuvante, ha demostrado prolongar la supervivencia global y libre de enfermedad, mejorando el pronóstico tanto a corto como a largo plazo, haciendo que, en tumores con HER2+, esta característica molecular asociada a peor pronóstico pase a un segundo plano y se convierta insignificante de cara al pronóstico.<sup>7,32,33</sup> Según Wang, et al.<sup>33</sup>, en tumores del grupo HER2, el tratamiento con trastuzumab aumenta la supervivencia de forma significativa (30 frente a 21 meses, P=0.000), sin embargo, su uso en tumores RH+ HER2+ aumenta ligeramente la supervivencia sin alcanzar valores significativos (36 frente a 30 meses, P=0.25). Dawood et al.<sup>25</sup> aseguran que el uso del trastuzumab en mujeres con enfermedad metastásica reduce un 44% el riesgo de muerte (HR 0.56, IC del 95% 0.45 – 0.69, P<0.0001) en mujeres con tumores que sobreexpresan HER2, en comparación con aquellas que no expresan HER2.

El estado de expresión del EGFR y de CK5/6 también parece relevante en el pronóstico del cáncer de mama. Tischkowitz et al.<sup>35</sup> afirman que los tumores que expresan CK 5/6 y/o EGFR (independiente del estado de receptores hormonales), presentaban una disminución de la supervivencia significativa, lo que convierte a las CK 5/6 y EGFR en marcadores pronósticos a largo plazo importantes.<sup>34</sup> Resultados similares se exponen en otros estudios acerca de las diferencias de supervivencia a tres y cinco años en pacientes CK5/6 positivos y negativos. Engstrøm et al.<sup>36</sup> no está de acuerdo con lo expuesto anteriormente, y afirma que el subtipo 5NP presenta peor pronóstico frente al fenotipo basal (EGFR y/o CK 5/6+).

Uno de los estudios de gran relevancia sobre la supervivencia del cáncer de mama es el que fue llevado a cabo por Engstrøm et al. en 2013 (N=25.897).<sup>36</sup> En este trabajo, los resultados discrepan de lo demostrado anteriormente, y se afirma que los subtipos HER2 y 5NP tienen el peor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años en torno al 50%. Se considera por tanto al subtipo 5NP de peor pronóstico frente al fenotipo basal, a diferencia de lo que se ha descrito anteriormente. Afirman además que el fenotipo basal y el luminal B (HER2+) fueron similares en términos de supervivencia a 5 años. Después de 5 años, ni el grado ni el subtipo molecular mostraron ninguna asociación clara con la supervivencia según este estudio. Entre los casos positivos para HER2, la razón de riesgo para el subtipo HER2 en comparación con el luminal B (HER2+) fue de 1.8 (IC del 95% 1.7 – 3.5). En este largo plazo de seguimiento de pacientes con

cáncer de mama, los subtipos HER2 y 5NP mostraron el peor pronóstico durante los primeros 5 años después del diagnóstico. Después de 5 años, la supervivencia específica de cáncer de mama no difiere significativamente entre los seis subtipos moleculares según estos datos. Es de importancia destacar que las pacientes de este estudio fueron diagnosticadas de cáncer de mama entre 1961 y 2008, por lo que el acceso a trastuzumab se encontraba limitado, y puede explicar el mal pronóstico de los tumores HER2+ expuesto anteriormente.

Comparando la mortalidad según la raza de las pacientes, O'Brien et al. (N=1149)<sup>37</sup> observaron que las mujeres afroamericanas tuvieron mayor mortalidad específica por cáncer de mama que las de raza blanca, pero el efecto de la raza fue estadísticamente significativo sólo entre las mujeres con cáncer de mama de tipo luminal. Sin embargo, cuando se compara con el subtipo luminal dentro de las categorías raciales, la mortalidad de las participantes con cáncer de mama del fenotipo triple negativo fue mayor en las mujeres blancas (HR=2.0; IC del 95%: 1.2 – 3.4) que en las afroamericanas (HR=1.5; IC del 95%: 1.0 – 2.4), con una asociación más fuerte observada en las mujeres blancas post-menopáusicas (HR=3.9; IC del 95%: 1.5 – 10.0). Este estudio confirma de nuevo el mal pronóstico del subtipo triple negativo, así como objetiva que no existe una mayor agresividad de dicho grupo tumoral en las mujeres afroamericanas frente a las de raza blanca.

**TABLA 3. Supervivencia según factores inmunohistoquímicos**

<b>Autor</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Resultados</b>										
<b>Kast et al. (N=2284)</b>	2015	<p><i>Supervivencia libre de recurrencia a distancia a 5 años (IC95%)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Lum A (G1): 86.1% (83.7-88.2)</li> <li>-Lum A (G3): 79% (70.9-85.1)</li> <li>-Lum B: 74.8% (67.3-80.9)</li> <li>-HER2: mayor tiempo para evento 3.7 años/mayor supervivencia 7.8 años</li> <li>-TN: 71.3% (63.8-77.5)</li> </ul>										
<b>Rahal et al. (N=757)</b>	2015	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><i>Sup. Libre de enfermedad (SLE) a 5 años (IC95%)</i></td> <td style="width: 50%;"><i>SLE a 5 años según RH y HER2 (IC95%) :</i></td> </tr> <tr> <td>-Lum A: 95.1% (92.1-98.2)</td> <td>-RH+: 86.8 % (81.6-92.4)</td> </tr> <tr> <td>-Lum B/HER2-: 80.1% (69.8-92)</td> <td>-RH-: 92.5% (89.9-95.2)</td> </tr> <tr> <td>-Lum B/HER2+:89% (77.6-100)</td> <td>-HER2-: 91% (88-94.1)</td> </tr> <tr> <td>-TN: 87.6% (80.7-95)</td> <td>-HER2+: 95.7% (91-100)</td> </tr> </table>	<i>Sup. Libre de enfermedad (SLE) a 5 años (IC95%)</i>	<i>SLE a 5 años según RH y HER2 (IC95%) :</i>	-Lum A: 95.1% (92.1-98.2)	-RH+: 86.8 % (81.6-92.4)	-Lum B/HER2-: 80.1% (69.8-92)	-RH-: 92.5% (89.9-95.2)	-Lum B/HER2+:89% (77.6-100)	-HER2-: 91% (88-94.1)	-TN: 87.6% (80.7-95)	-HER2+: 95.7% (91-100)
<i>Sup. Libre de enfermedad (SLE) a 5 años (IC95%)</i>	<i>SLE a 5 años según RH y HER2 (IC95%) :</i>											
-Lum A: 95.1% (92.1-98.2)	-RH+: 86.8 % (81.6-92.4)											
-Lum B/HER2-: 80.1% (69.8-92)	-RH-: 92.5% (89.9-95.2)											
-Lum B/HER2+:89% (77.6-100)	-HER2-: 91% (88-94.1)											
-TN: 87.6% (80.7-95)	-HER2+: 95.7% (91-100)											
<b>Turkoz et al.</b>	2012	<p><i>Supervivencia específica de ca. mama a 5 años:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Lum A: 65-94%</li> <li>-Lum B: 83-92%</li> <li>-HER2:39-71%</li> <li>-TN: 51-93%</li> </ul>										
<b>Sanpaolo et al. (N=774)</b>	2011	<p><i>Supervivencia libre de enfermedad a 5 años:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Lum A: 93.4%</li> <li>-Lum B: 84.7%</li> <li>-TN: 71.7%</li> <li>-HER2: 71.9%</li> </ul> <p>(P=0.0001)</p>										

<b>Dawood et al. (N=1945)</b>	2010	<i>Supervivencia a 5 años (IC95%) :</i> -Lum A: 94% (92-95) -Lum B: 85% (81-89) -HER2: 80% (72-88) -TN:86% (82-91)	<i>Supervivencia libre de enfermedad a 5 años (IC95%) :</i> -Lum A: 93% (92-95) -Lum B: 82% (78-87) -HER2: 78% (69-86) -TN: 86% (81-90)
<b>Cheang et al. (N=357)</b>	2009	<i>Supervivencia a 10 años (tratamiento con tamoxifeno)(IC95%):</i> -Lum A: 79% (76-93) -Lum B: 64% (59-70) -HER2: 57% (47-69)	
<b>Wang et al. (N= 295)</b>	2015	<i>Supervivencia global a 5 años (IC95%) :</i> -Lum A: 88.7% (79.2-94.1) -Lum B: 90.3% (87.6-92.5) -HER2: 78.8% (66-87.7) -TN: 79% (70.8-85.3)	<i>Sup. Libre enfermedad a 5 años (IC95%) :</i> -Lum A: 83.2% (74- 89.6) -Lum B: 86.8% (83.8-89.4) -HER2: 66% (53.9-76.3) -TN: 73.5% (65- 80.5)
<b>Adedayo et al. (N=1134)</b>	2009	<i>Supervivencia global a 5 años según RH (IC95%) :</i> -RE+ RP+: 90.1% (87.5-92.2) -RE-RP-: 79% (72.4-84.4)	<i>Sup. Libre enfermedad a 5 años (IC95%) :</i> -RE+RP+: 86.4% (83.6-88.8) -RE-RP-: 70.8% (63.9-76.8)
<b>Tischkowitz et al. (N=330)</b>	2007	<i>Supervivencia a 3 años:</i> TN: 76.8% No TN: 93.5% (P<0.001)	

*Lum. A: luminal A. Lum.B: luminal B. G1: grado 1. G3: grado 3. TN: triple negativo. RH: receptores hormonales. SLE: supervivencia libre de enfermedad.*

## 2. *Riesgo de recaída*

De igual forma, se ha objetivado que el riesgo de recaída es significativamente diferente según el subtipo intrínseco del cáncer de mama que se trate. En términos generales, el subtipo triple negativo tiene el peor pronóstico, con un riesgo de recaída a distancia superior del 10%. El subtipo luminal B/HER2- es aún más agresivo, presentando un riesgo de recaída en 5 años del 20%, con un riesgo de recaída a distancia cercano al 15%. Los resultados de Voduc et al.<sup>37</sup>, apoyado por otros autores<sup>40,41,42,43,44</sup> sugieren que son los tumores luminal A los que presentan un mejor pronóstico y menor tasa de recidiva locorregional (RL), mientras que luminal B, luminal HER2+, HER2 y triple negativo se asociaron a un mayor riesgo de recaída local y regional en el análisis multivariable. O'Meyer et al.<sup>41</sup> coinciden con los resultados previos, sin embargo sugieren que no existen diferencias significativas en el riesgo de recurrencia locorregional entre luminal A y B.<sup>41</sup> Según Berni et al.<sup>45</sup>, al comparar los tumores HER2+ y HER2-, se demuestra que los tumores HER2+ presentan un tiempo más corto hasta la recurrencia (HR=4.68; IC95% 3.05 – 7.18; p<0.0001). Sin embargo, el riesgo de RL tan elevado de los subtipos HER2 puede deberse a la baja disponibilidad del trastuzumab en el momento en el que se realizaron los estudios mencionados anteriormente, ya que según se observa en estudios posteriores mostrados en la Tabla 4, las tasas de RL en los subtipos HER2 son mucho menores. Los resultados de RL que se observan en tumores luminal B/HER2- y triple negativo hace a las pacientes que presentan estos tumores candidatas a tratamientos quimioterápicos adyuvantes agresivos, incluyendo antraclíclinas y taxanos, conocidos por su gran agresividad y coste.<sup>39</sup> Por esta razón, se considera que el estado de HER2 supone un marcador independiente de recidiva locorregional y justifica su determinación rutinaria.<sup>46</sup> Sin embargo, no todos los autores coinciden, ya que en el estudio de Sanpaolo et al.<sup>40</sup>, los resultados mostraron que no existían diferencias significativas en las tasas de recaídas entre los cuatro subtipos tumorales.

En los tumores triple negativo, el riesgo de recurrencia es mayor en los primeros 5 años tras el diagnóstico, presentando el riesgo máximo a los 3 años. Tras los 5 primeros años, el riesgo disminuye y la recurrencia es relativamente baja. En los tumores no-TN, el riesgo de recurrencia permanece constante en el tiempo.<sup>23</sup>

Según la edad, en mujeres jóvenes las mayores tasas de recidiva son, en orden decreciente, las de los subtipos HER2, triple negativo y luminal B, en contraste con las mujeres de edad más avanzada (mayores de 55 años), en las que se demuestra un descenso en la tasa de recidiva de los subtipos luminal B y HER2, lo que supone que el aumento de la edad al diagnóstico está asociado con un decremento del riesgo de RL (HR ajustada=0.97 por año, IC del 95%: 0.94 – 0.99; P=0.009).<sup>42</sup>

La sobreexpresión de p53, así como la alta expresión de Ki67 está asociada a un mayor riesgo de recidiva local, mientras que la expresión de Bcl-2, marcador de luminal A, se asocia a un menor riesgo de recurrencia local.<sup>47</sup>

**TABLA 4. Riesgo de recidiva según subtipo tumoral**

<b>Autor</b>	<b>Año de Publicación</b>	<b>Resultados</b>
<b>Lowery et al. (N=12592)</b>	2012	<p><i>Riesgo de RLR (referencia Luminal) con CCM (IC95%) :</i></p> <p>-HER2: RR= 0.38 (0.23-0.61)</p> <p>-TN: RR=0.34 (0.26-0.45)</p>
		<p><i>Riego RLR (referencia Luminal) con mastectomía (IC95%)</i></p> <p>-HER2: RR=0.69 (0.54-0.89)</p> <p>-TN: RR=0.61 (0.46-0.79)</p> <p>(&lt;6% de HER2+ recibieron trastuzumab)</p>
<b>O'Meyers et al. (N=149)</b>	2011	<p><i>Tasas de RLR:</i></p> <p>-Lum A: 4%</p> <p>-Lum B: 4%</p> <p>-HER2: 5%</p> <p>-TN: 14%</p> <p>(P=0.03)</p>
<b>Sanpaolo et al. (N=774)</b>	2011	<p><i>Tasas de RL a 5 años:</i></p> <p>-Lum A: 3.6%</p> <p>-Lum B: 9.1%</p> <p>-HER2: 4.8%</p> <p>-Basal: 2.2%</p> <p>P=0.07 (No diferencias significativas)</p>
<b>Arvold et al. (N=1434)</b>	2011	<p><i>Incidencia acumulada en 5 años de recurrencia locorregional:</i></p> <p>-Lum A: 0.8% (0.4-1.8)</p> <p>-Lum B: 2.3% (0.2-7.4)</p> <p>-HER2: 10.8% (4.6-24.4)</p> <p>-TN: 6.7% (3.6-12.2)</p>
<b>Nguyen et al. (N=793)</b>	2008	<p><i>Incidencia acumulada de recidiva local en 5 años (IC95%) :</i></p> <p>-Lum A: 0.8% (1-3.1)</p> <p>-Lum B: 1.5% (0.2-10)</p> <p>-HER2: 8.4% (2.2-3)</p> <p>-TN: 7.1% (3-16)</p> <p><i>*HER2 no recibieron trastuzumab.</i></p>
<p><i>CCM: cirugía conservadora de la mama. RL: recidiva local. RLR: recidiva locorregional. Lum A: luminal A. Lum B: luminal B. TN: triple negativo</i></p>		

### 3. Enfermedad metastásica

Cada uno de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama presenta una serie de características en cuanto a la diseminación a distancia, asociándose cada subtipo tumoral con un patrón de metástasis a distancia, diferencias en la supervivencia tras el desarrollo de metástasis y tiempo hasta el desarrollo de las mismas.

El riesgo de metástasis a distancia a 5 años es mayor para el subtipo HER2, seguido del subtipo triple negativo, luminal B y luminal A.<sup>14,44,49</sup>

Las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia en el cáncer de mama, son, por orden descendiente, hueso, hígado y pulmón.<sup>48</sup> El patrón de metástasis en el cáncer de mama varía en función del estado de los receptor hormonales. Los subtipos con receptores hormonales negativos presentan una elevada proporción de metástasis a nivel visceral (pulmón, hígado y cerebro), tratándose hasta en la mitad de los casos de metástasis exclusivamente viscerales, mientras que los tumores que tienen receptores hormonales positivos presentan una mayor tendencia a desarrollar metástasis óseas.<sup>48,49</sup> Es por ello que el estado del receptor hormonal es un factor importante para predecir el desarrollo de metástasis óseas como primer lugar de aparición. El subtipo triple negativo, presenta una alta predisposición por desarrollar metástasis a nivel cerebral y visceral. Los subtipos que presentan HER2+, metastatizan de forma más frecuente al cerebro que aquellos tumores HER2-, aunque el estado de este marcador no se considera factor predictivo para el desarrollo de metástasis cerebrales.

Otros marcadores inmunohistoquímicos, como la E-cadherina y CK14 se asocian igualmente con metástasis viscerales (P=0.012 y P=0.08, respectivamente). La E-cadherina es más frecuente en tumores que desarrollan metástasis viscerales y en aquellos que presentan metástasis viscerales como primera localización. Los tumores con TP53+ desarrollan metástasis viscerales en un 38% de los casos, frente al 21% de los tumores TP53- (P=0.007).<sup>48</sup>

El beneficio del trastuzumab en la enfermedad metastásica aparece reflejado en el estudio de Sperduto et al.<sup>50</sup> como se observa en la Tabla 5, donde se muestra que la supervivencia más corta tras el desarrollo de metástasis cerebrales actualmente la presenta el grupo de tumores HER2- (luminal A y TN), en comparación con las pacientes que presentaban tumores HER2+ (luminal B y HER2) y son candidatas a terapias anti-HER2.

**TABLA 5 - Enfermedad metastásica según subtipos de cáncer de mama**

<b>Autor</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Resultados</b>
<b>Savci-Heijink et al. (N=263)</b>	2015	<p><i>Mediana de supervivencia libre de MD:</i></p> <p><i>Mediana de supervivencia tras MD:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Lum A: 45 m</li> <li>-Lum B HER2-: 37 m</li> <li>-Lum B HER2+: 33 m</li> <li>-HER2: 22 m</li> <li>-TN: 15 m</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Lum A: 25 m</li> <li>-Lum B HER2-: 25 m</li> <li>-Lum B HER2+: 25 m</li> <li>-HER2: 19 m</li> <li>-TN: 10 m</li> </ul>
<b>Kast et al. (N=2284)</b>	2015	<p><i>Mediana de supervivencia a 5 años tras metástasis (IC95%):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Lum A: 2.3 años (1.1-4)</li> <li>-Lum B 2 años (1.3-2)</li> <li>-HER2: 2.3 años (1.1-4)</li> <li>-TN: 0.6 años (0.3-2)</li> </ul>
<b>Sperduto et al. (N=865)</b>	2013	<p><i>Tiempo medio hasta MC:</i></p> <p><i>Supervivencia tras MC:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Lum A.: 10 m</li> </ul>

		-Lum A:54.4 m	-Lum. B: 22.9 m
		-Lum B: 47.4 m	-HER2: 17.9 m
		-HER2: 35.8 m	-TN: 7.3 m
		-TN: 27.5 m	
<b>Sanpaolo et al. (N=774)</b>	2011	<i>Tasas de MD a 5 años</i>	
		-Lum A: 11.4%	
		-Lum B: 16.1%	
		-HER2: 31%	
		-TN: 24.3%	
		(P=0.0001)	
<b>Nguyen et al. (N=793)</b>	2008	<i>Incidencia acumulada de MD a 5 años (IC95%):</i>	
		-Lum A: 3.3% (2.1-5.2)	
		-Lum B: 12% (6.6-2.2)	
		-HER2: 19% (9.2-38)	
		-TN: 16% (9.8-27)	
<i>MC: metástasis cerebrales. MD: metástasis a distancia. M: meses. Lum. A: luminal A. Lum B: luminal B. TN: triple negativo.</i>			

El tiempo hasta el desarrollo de metástasis es diferente para cada subtipo tumoral, siendo en el triple negativo y en el subtipo HER2 donde antes aparecen.<sup>12,14,23</sup> Los tumores con RE- desarrollan metástasis antes que los tumores con RE+, los cuales presentan un riesgo elevado de tener recurrencias a distancia tardías tras la resección del tumor primario.<sup>14,48</sup> En los tumores RE+/HER2-, no se han encontrado diferencias significativas en el tiempo hasta el desarrollo de metástasis entre los grupos con Ki67 alto y bajo (P=0.54).<sup>48</sup> Según Sperduto et al.<sup>49</sup>, al comparar los tumores luminal A y luminal B-HER2+, siendo la única diferencia entre los dos grupos el estado de HER2, el segundo grupo presenta un menor tiempo hasta el desarrollo de metástasis (54.4 frente a 47.4 meses), y las medianas de supervivencia desde el diagnóstico (72 frente a 90.3 meses) y desde el desarrollo de metástasis (22.9 frente a 10 meses) son más largas para el luminal B-HER2+ que para el luminal A. En el estudio de Kast et al.<sup>49</sup>, afirman que es el subtipo HER2 el que presenta mejor supervivencia tras el diagnóstico de metástasis, lo que apoya su excelente pronóstico actualmente con el uso del trastuzumab en enfermedad metastásica, equiparando la supervivencia en estos casos con la de los subtipos luminal A.

Como era esperable, las pacientes que desarrollan metástasis presentan una supervivencia menor que aquellas que no las desarrollan, sin embargo, existen diferencias significativas en la supervivencia según los subtipos tumorales. El tiempo desde el desarrollo de las metástasis hasta la muerte es menor para el subtipo triple negativo (mediana de 10 meses), seguido del subtipo HER2 (mediana de 19 meses) (p<0.001).<sup>48</sup> Los subtipos lumbales son los que presentan mayor supervivencia desde el desarrollo de metástasis (mediana de 25 meses) (P=0.002).<sup>48</sup> Según Sperduto et al, la supervivencia tras el desarrollo de metástasis cerebrales es mayor para el subtipo luminal B frente al resto de los subtipos, y la menor de las supervivencias la presenta el subtipo triple negativo. Los datos de este estudio aparecen reflejados en la Tabla 5. Kast et al.<sup>49</sup> afirman que, independientemente del subtipo, la supervivencia es mayor para aquellas pacientes que desarrollaron metástasis

óseas exclusivas en comparación con otras localizaciones, excluyendo aquellas que presentan metástasis óseas y viscerales.

A nivel ganglionar, para Wiechmann et al.<sup>51</sup> los tumores HER2 presentan 2 veces más riesgo (IC del 95% 1.4 2.8) de presencia de metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos en comparación con los subtipos luminal A, mientras que los subtipos triple negativo tuvieron una probabilidad 0.7 menor (IC95% 0.5 – 0.9) que los luminal A en lo que a presencia de ganglios positivos se refiere.

#### 4. *Respuesta patológica completa*

En general, se cree que las pacientes que alcancen una respuesta patológica completa (RPC) tienen mejor pronóstico en comparación con aquellas que no lo consiguieron. Es por este motivo que la RPC se ha establecido como factor pronóstico. Sin embargo, una de las cuestiones críticas es el valor predictivo de esta RPC para determinar su efecto en la supervivencia en cada uno de los subtipos del cáncer de mama.<sup>52</sup>

En el caso de los tumores HER2+, si separamos en HER2+ puros y luminales HER2+, encontramos que la RPC supone un marcador subrogado para los tumores puros HER2+ pero no para los luminales HER2+. En el metaanálisis de CTNeoBC también se dedujo que la RPC predice de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad y la global para los HER2+ puros, pero no para el grupo luminal HER2+.<sup>53</sup> Comparando el grupo luminal, en el luminal A la RPC no consiguió tener un impacto en supervivencia (HR=0.63; IC del 95% [0.38 – 1.04]), mientras que para luminal B la RPC ayudó a predecir la supervivencia libre de enfermedad (HR=0.27; IC del 95% [0.14 – 0.5]) y la global (HR= 0.29; IC del 95% [0.13 – 0.64]).<sup>54</sup>

En el grupo triple negativo, la RPC predice claramente una mejora del pronóstico de estas pacientes, tanto en términos de supervivencia libre de enfermedad (P<0.001) y en supervivencia global (con valores de P entre 0.009 y <0.001).<sup>52</sup> Autores como Bosch et al.<sup>6</sup> afirman que los cánceres TN que alcanzan la RPC con tratamiento neoadyuvante presentan una supervivencia global similar al grupo no-TN.

Según el reciente estudio publicado por Von Minchwitz et al.<sup>39</sup> la RPC se asocia con un incremento en la supervivencia libre de enfermedad en los subtipos luminal B/HER2- (P=0.005), HER2 (P<0.001) y triple negativo (P<0.001), pero no con luminal A ni luminal B/HER2+ (P=0.39 y P=0.45 respectivamente). La RPC en tumores HER2 y TN, según los autores anteriores, se ha asociado con un pronóstico excelente.

**Abreviaturas:** RH (receptores hormonales), RE (receptor de estrógenos), RP (receptor de progesterona), TN (triple negativo), SLE (supervivencia libre de enfermedad), EM (enfermedad metastásica), CK (citoqueratinas), SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), IHQ (inmunohistoquímica), RL (recurrencia locorregional), RPC (respuesta patológica completa), FISH (fluorescence in situ hybridization).

### **3. OBJETIVOS**

Numerosos estudios publicados a lo largo de los años han demostrado la existencia de diferencias en la supervivencia entre los diferentes subtipos intrínsecos del cáncer de mama. Sin embargo, actualmente existen multitud de discrepancias en diversos aspectos relacionados con el pronóstico y los fenotipos moleculares de los tumores mamarios. El objetivo principal de este estudio es analizar las diferencias pronósticas existentes en base a las características inmunohistoquímicas del cáncer de mama en la población de Cantabria, fundamentalmente en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1 Diseño del estudio:**

Se trata de un diseño de cohortes prospectivo integrado en el estudio MCC-Spain. El estudio MCC-Spain está basado en un estudio multicaso-control poblacional en el que participan un total de 12 comunidades autónomas, entre las que se encuentra Cantabria, donde se realiza el subproyecto dedicado al cáncer de mama. Cuenta con un total de 1736 casos incidentes de cáncer de mama y está impulsado por el Instituto de Salud Carlos III y el CIBER de Epidemiología y Salud Pública, y financiado por el CIBERESP y el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), entre otras agencias de financiación. Se han reclutado para el estudio controles y casos incidentes de cáncer de mama, próstata, colorrectal, gastroesofágico y leucemia linfática crónica (LLC) entre los años 2008 y 2013.

El estudio MCC-Spain presenta como objetivo general establecer la relación existente entre diversos factores genéticos y ambientales y los tumores previamente mencionados. El presente trabajo, enmarcado dentro del MCC-Spain, tiene como objetivo específico estudiar las diferencias en la supervivencia en el cáncer de mama según las características inmunohistoquímicas. El presente estudio hace referencia de forma exclusiva al cáncer de mama.

#### **4.2 Selección de los casos**

Se han reclutado un total de 144 casos de cáncer de mama incidentes entre 2008 y 2013 en la población de Cantabria, en concreto del área de influencia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

*a) Criterios de inclusión:* Se ha considerado como caso aquellas pacientes de entre 20 y 85 años, recientemente diagnosticadas de cáncer de mama (casos incidentes), que presenten un tumor de mama histológicamente confirmado y residentes en el área de influencia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) como mínimo 6 meses antes de la selección entre septiembre de 2008 y 2013. Es preciso añadir que para este estudio sólo se han reclutado casos de cáncer de mama en pacientes del sexo femenino.

*b) Criterios de exclusión:* Se han excluido del estudio aquellas pacientes que presenten impedimentos para la comunicación (mentalmente incapacitadas, dificultad para el habla), o estén físicamente incapacitadas, o aquellas con las que no se haya podido contactar por otros motivos. Igualmente, aquellas pacientes que presentaran un diagnóstico previo de cáncer de mama también fueron excluidas del estudio.

La identificación de los casos de cáncer de mama se realizó gracias a las plantillas de programación quirúrgica de los servicios de Cirugía General y Ginecología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), así como el listado de pacientes de Oncología Médica. Con el fin de identificar aquellos no operables y las posibles pérdidas, se revisaron los listados de Anatomía Patológica. Una vez identificados, los casos fueron invitados a participar en el estudio vía telefónica o a través de alguna cita médica ya prevista.

### **4.3 Recogida de la información**

En el reclutamiento, para valorar la exposición de los casos, se recogió la información necesaria a través de un cuestionario estructurado e informatizado, administrado por entrevistadores entrenados en una entrevista personal a las pacientes. Se obtuvo información sobre factores sociodemográficos, historia residencial, exposiciones ambientales a lo largo de la vida (incluyendo consumo y uso [ducha, baño, uso de piscina] de agua, historia ocupacional (valorando el turno de trabajo), medicación, estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, actividad física, productos cosméticos), hábitos de exposición al sol y de sueño, e historia médica familiar y personal. Igualmente, se solicitó a las participantes en el estudio la realización de un cuestionario de frecuencia de alimentos a través de correo para obtener los datos sobre la dieta.

También se han recogido datos de cada una de las pacientes relacionados directamente con el cáncer de mama, como la edad de la menarquía y de la menopausia, tipo de menopausia (natural o quirúrgica), número de hijos y fecha de primer parto, consumo de anticonceptivos orales, uso de terapia hormonal sustitutiva y antecedentes familiares de cáncer de mama.

Los datos referentes al cáncer de mama se recogieron en el formulario de información clínico-patológica, donde se incluye el tipo histológico y grado de diferenciación, localización y tamaño del tumor, infiltración vascular o linfática, afectación ganglionar, estado de los márgenes tras resección quirúrgica, y estado de receptores hormonales (RE, RP), HER2 (por IHQ o FISH), Ki67, estadio según la clasificación del TNM clínico y quirúrgico, y el tratamiento recibido.

Se dispone además de muestras biológicas del 96% de las pacientes disponibles para la extracción de DNA (76% de sangre, 27% de saliva; algunas las dos muestras).

### **4.4 Seguimiento**

El seguimiento se ha realizado a través de la revisión de las historias clínicas y contactando telefónicamente con las participantes en el estudio, completando un formulario estructurado específico del seguimiento. Se ha realizado a través de un formulario específico de seguimiento, en donde se han recogido las fechas de la primera

remisión patológica completa (definida como ausencia de tumor residual, tanto en la mama como a nivel ganglionar [ypT0ypN0]<sup>7</sup>), fecha de último control y el estado de la paciente en el mismo (viva o muerta, con o sin enfermedad), fecha de recidivas si las hubiera y su localización, así como efectos secundarios del tratamiento radio y quimioterápico y su fecha de aparición. Además, el seguimiento ha permitido revisar al azar la clasificación TNM y las características inmunohistoquímicas de un total de 30 pacientes a modo de control interno de la recogida de datos previa.

El efecto principal a estudiar será la supervivencia. En los cánceres diagnosticados en estadios locales (NOMO o ganglios limitados a la mama) y en los que exista respuesta patológica completa, se estudiará también la supervivencia libre de enfermedad, considerando eventos la muerte o recurrencia (definida como primera reaparición de cáncer de mama en cualquier localización, local, contralateral o a distancia). En pacientes en tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se considerará además como efecto la aparición de efectos secundarios graves.

#### **4.5 Análisis estadístico**

Para la descripción de las principales variables cualitativas se han utilizado proporciones y frecuencias absolutas. Las variables cuantitativas se han descrito mediante media, mediana, desviación estándar (DE), p25, p75. Se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para realizar el análisis de la supervivencia a 1, 3 y 5 años para los principales marcadores inmunohistoquímicos estudiados (RE, RP, HER2 y triple negativo), los subtipos tumorales (luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo) y los diferentes estadios quirúrgicos. El análisis multivariante de la supervivencia se ha realizado utilizando la regresión de Cox, calculando la Hazard Ratio (HR) como medida de asociación, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). En todos los análisis realizados, se ha tenido en cuenta como resultados significativos aquellos que presenten un valor de  $p < 0.05$ . El paquete estadístico utilizado ha sido el STATA (versión 14).

#### **4.6 Revisión bibliográfica**

Se ha realizado una revisión sistemática para conocer, en primer lugar, todos los aspectos conocidos hasta el momento sobre el cáncer de mama, tanto a nivel de etiología, factores de riesgo, clasificaciones y tratamiento. La revisión que se ha llevado a cabo se ha intentado centrar sobre todo en lo que a la supervivencia del cáncer de mama se refiere, fundamentalmente dirigida a la búsqueda de estudios que trataran sobre diferencias pronósticas según los subtipos de cáncer de mama. Para ello, se ha realizado una búsqueda de artículos publicados en PubMed, incluyendo en la revisión todos aquellos publicados entre Enero de 2005 y Mayo de 2016.

Para la búsqueda en la base de datos, se han utilizado palabras clave como ["breast cancer subtypes"], ["breast cancer subtypes" AND "survival"], ["breast cancer" AND "survival"], ["breast cancer subtypes" AND "prognosis"], ["breast cancer" AND "immunohistochemistry"], ["triple negative" AND "survival"], ["HER2" AND "survival"].

## **5. RESULTADOS**

### *Descripción de la muestra.*

En este estudio participan un total de 144 casos de mujeres que presentan un cáncer de mama incidente, cuya edad está comprendida entre los 20 y 85 años y residen en el área de influencia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Sólo ha sido posible la realización del seguimiento de un total de 141 mujeres de las 144 iniciales, debido a que se presentaron dificultades a la hora de obtener la información posterior en tres casos (imposibilidad para acceder a la historia clínica, tratamiento en otro país y rechazo del tratamiento), por lo que estas tres mujeres fueron eliminadas del estudio. Durante el seguimiento, se produjeron 8 fallecimientos, de los que 7 fueron debidos al cáncer de mama, y uno se produjo por una causa ajena a dicha enfermedad.

La edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico fue de 53.65 años, y el percentil 50 corresponde a la edad de 51 años, como se observa en la Tabla 6.

En la Tabla 7 se pueden observar las principales características de las pacientes participantes en el estudio según los factores reproductivos recogidos. En cuanto a los factores reproductivos, un total de 28 mujeres (20%) habían tenido menarquia precoz, definida como aparición de la primera menstruación antes de los 12 años, frente a 112 mujeres que no la presentaron (80%). Respecto a la paridad, 36 mujeres eran nulíparas (25.53%), 32 mujeres habían tenido un parto (22.70%), 55 mujeres habían tenido dos partos (39.01%), 13 mujeres (9.22%) habían tenido 3 partos, 2 mujeres (1.42%) tuvieron 4 partos, y en el grupo de 5, 6, y 7 partos, solamente se encontró una mujer para cada grupo (0.71% en cada grupo). Para un mejor manejo de los datos durante la realización del estudio, se han agrupado las mujeres que tuvieron dos o más partos en una sola categoría, siendo representada por un total de 73 mujeres (51.77%). Un total de 72 mujeres (51.06%) fueron premenopáusicas, frente a 69 mujeres (48.94%) post-menopáusicas. Sobre los tratamientos hormonales, un total de 81 mujeres (57.45%) habían consumido en alguna ocasión anticonceptivos hormonales orales, mientras que 60 mujeres (42.55%) nunca los consumieron; 7 mujeres (4.96%) fueron consumidoras en alguna ocasión de terapia hormonal sustitutiva, mientras que 132 mujeres (93.65%) no lo utilizaron nunca y 2 mujeres (1.42%) desconocen si lo utilizaron o no lo recuerdan. La edad media del primer embarazo fue de 26.61 años, como se refleja en la Tabla 6.

Respecto a los antecedentes familiares, un total de 14 mujeres (9.93%) afirma tener al menos un antecedente familiar de primer grado de cáncer de mama. La ausencia de antecedentes familiares la refieren un total de 127 mujeres (90.07%) (Tabla 7).

Las características tumorales de los casos recogidos en el estudio se muestran en la Tabla 8. Atendiendo al estado de los marcadores inmunohistoquímicos, 97 tumores fueron RE+ (88.99%) y 12 RE- (11.01%); 86 presentaban RP+ (79.63%) frente a 22 con RP- (10.37%); 25 tumores presentaban HER2+ (22.94%), frente a 84 tumores con HER2- (77.06%). Finalmente, si se dividen el total de los tumores en dos subgrupos según si cumplen las características de TN o no-TN, solamente 6 tumores pudieron ser clasificados como TN (4.26%). Sobre el subtipo tumoral, 78 tumores pertenecían al grupo luminal A (71.56%), 22 al luminal B (20.18%), 3 tumores (2.75%) fueron del subtipo HER2 y 6 tumores (5.50%) pertenecían al grupo de triple negativo. Respecto a la estadificación, 10 tumores (8.40%)

fueron de estadio 0, 49 tumores (41.18%) de estadio 1, 34 tumores (28.57%) de estadio 2, 13 (10.92%) de estadio 3. Se desconocía el estadio de un total de 13 tumores (10.92%).

### Análisis univariante de la supervivencia

En el análisis univariante de la supervivencia, realizado a través del método de Kaplan-Meier, se muestran los resultados según el estado de los receptores hormonales y HER2, así como para los subtipos tumorales, dirigiendo el estudio hacia el análisis de la supervivencia global y libre de enfermedad.

Durante el seguimiento, se han producido un total de 8 fallecimientos: 7 muertes por cáncer de mama y una muerte por causa ajena a la enfermedad. El tiempo total de supervivencia global de todas las participantes fue de 576016 meses. Se produjeron un total de 17 recaídas, y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad del conjunto de participantes fue de 547765 meses.

En primer lugar, se ha realizado un análisis de supervivencia global, libre de enfermedad y combinado de ambas de forma general de todas las mujeres participantes en el estudio, así como según el estadio quirúrgico tumoral. La supervivencia global a 1 año ha sido del 99.25% (IC95% 94.78 – 99.89%), del 96.1% a los 3 años (IC95% 90.88 – 98.36%) , y del 95.3% a los 5 años (IC95% 89.93 – 97.86%). La supervivencia libre de enfermedad fue del 98.48% al año del diagnóstico (IC95% 94.08 – 99.62%) , del 91.46% a los 3 años (IC95% 85.10 – 95.18%) y del 88.54% a los 5 años (IC95% 81.27 – 93.11%). La supervivencia combinada fue del 97.4% al año (IC95% 93.17 – 99.27%), del 90.02% a los 3 años (IC95% 83.42 – 94.08%), y del 86.37% (IC95% 78.86 – 91.35%) a los 5 años. Estos resultados aparecen reflejados en la Tabla 15.

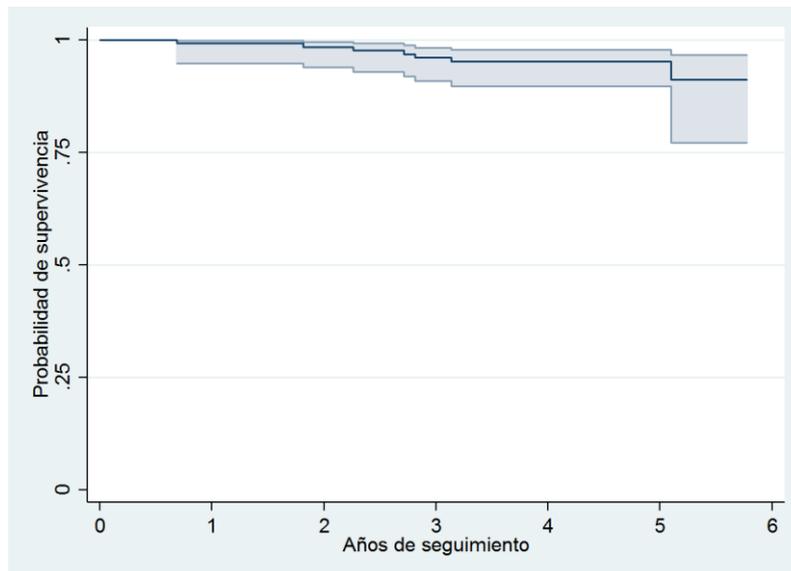


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global durante 5 años de seguimiento de las mujeres incluidas en el estudio.

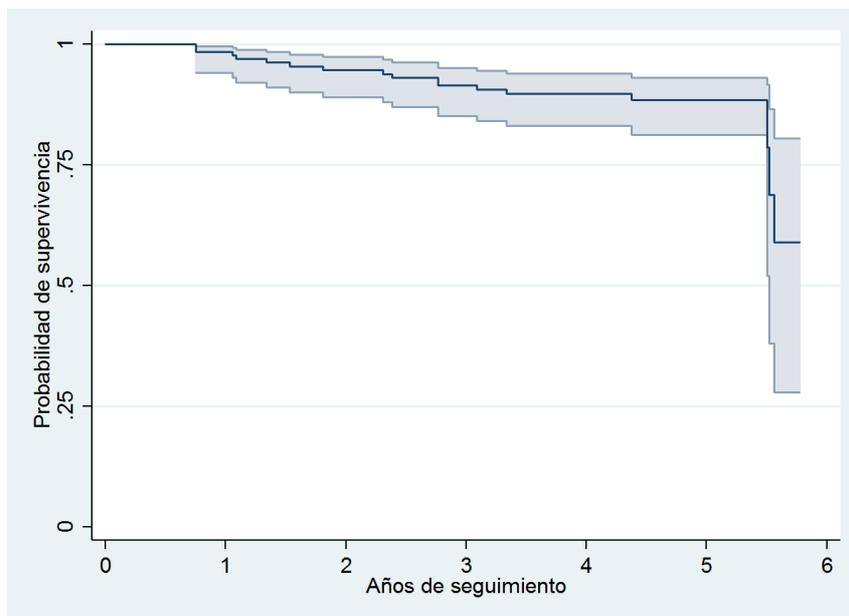


Fig. 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad durante los 5 años de seguimiento de las mujeres incluidas en el estudio.

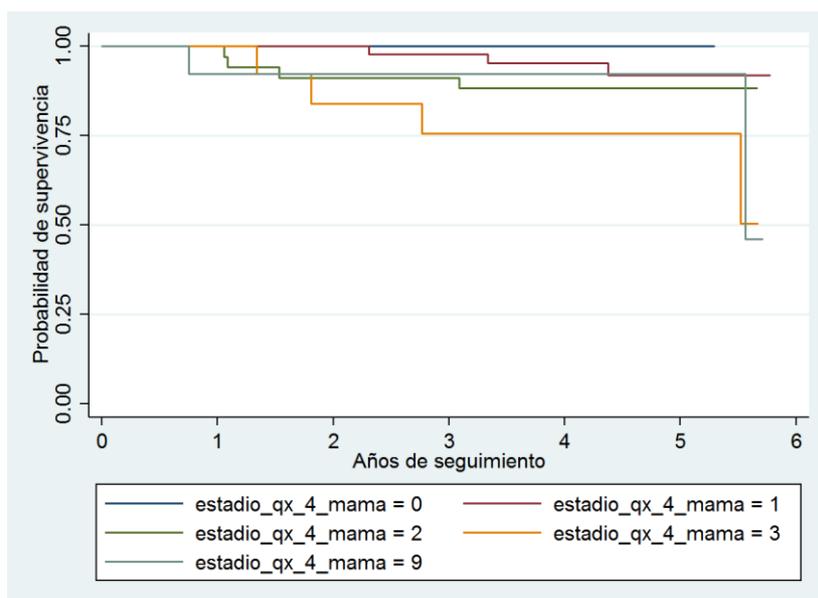


Fig 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global y libre de enfermedad según el estadio quirúrgico (0, 1, 2, 3 y desconocido). Estadío quirúrgico 9 = estadío desconocido.

Al estudiar la supervivencia según el estadio quirúrgico, se valoraron los estadios 0, 1, 2, 3 y el grupo con estadio quirúrgico desconocido. En el grupo de tumores con estadio quirúrgico 0, la supervivencia fue del 100% al año, a 3 y 5 años del diagnóstico. En el grupo que presentaba estadio quirúrgico 1, la supervivencia fue del 100% al año, del 97% a los tres años (IC95% 84 – 99%) y del 91% a los 5 años (IC95% 76 – 97%). Los tumores con estadio quirúrgico 2 mostraron una supervivencia del 100% al año, del 91% a los tres años (IC95% 75 – 97%) y del 88% a los 5 años (IC95% 72 – 95%). La supervivencia para los tumores con estadio quirúrgico 3 fue del 100% tras un año del diagnóstico, y del 75% tras 3 y 5 años (IC95% 41 – 91%). Por último, el grupo de tumores de los que se desconocía el estadio

quirúrgico presentaron una supervivencia del 92% tanto al año, como a los 3 y a los 5 años (IC95% 56 – 98%). Los resultados de la supervivencia según el estadio pueden observarse en la Tabla 10.

Se realizó el análisis de la supervivencia según el estado de cada uno de los marcadores IHQ de forma independiente, ajustando los resultados según el estadio quirúrgico tumoral. Estos resultados se muestran en la Tabla 11. Se observa que las mujeres con tumores con RE+ presentan una supervivencia del 100 % al año, y del 95% y 91% a los 3 y 5 años respectivamente. Mientras que las pacientes que presentan tumores RE- muestran una tasa de supervivencia global al año del 100%, siendo del 64% a los 3 y 5 años, Comparando según el estado del receptor de progesterona, los tumores con RP+ sobreviven el 100% al año, el 93% a los 3 años y el 89% a los 5 años, y por otro lado, los tumores RP- presentan una tasa de supervivencia del 100% y del 89% a los 3 y 5 años.

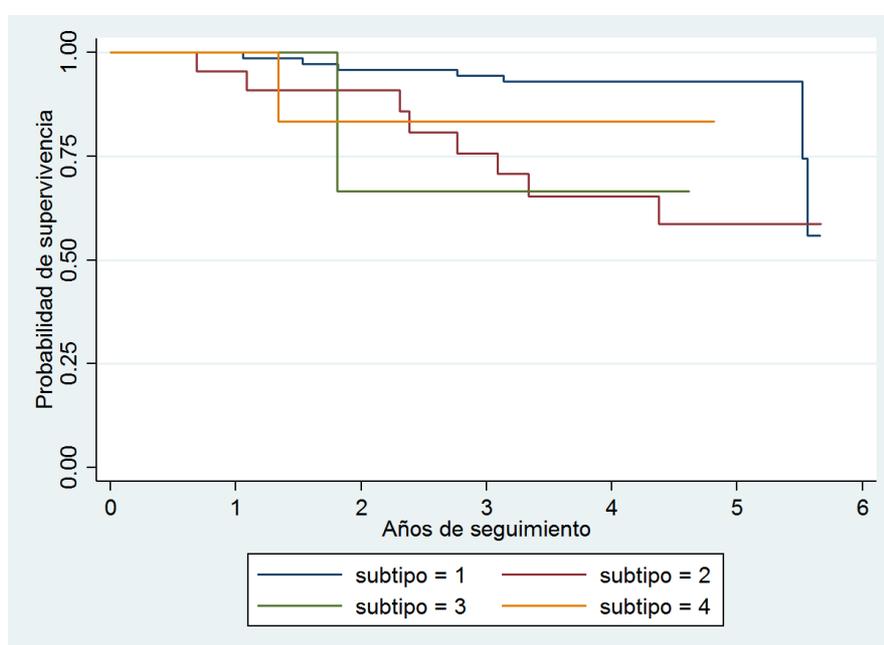


Fig 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global y libre de enfermedad según los subtipos intrínsecos de cáncer de mama. Subtipo 1 = luminal A; subtipo 2 = luminal B; subtipo 3 = HER2; subtipo 4 = triple negativo.

Si se compara la supervivencia según el estado de HER2, las mujeres con tumores HER2- presentan una supervivencia al año del 100%, y del 96% a los 3 y 5 años; en cambio, la supervivencia de las pacientes con tumores HER2+ al año del diagnóstico no varía con respecto a la de las mujeres con tumores HER2-, mientras que a los 3 y 5 años desciende hasta un 72% y un 44% respectivamente. Al dividir los tumores en dos grupos, TN y no-TN, la supervivencia de las mujeres con tumores no-TN es del 99% al año, del 94% a los 3 años y del 91% a los 5 años, mientras que la del TN presenta unas tasas de supervivencia del 100% al año y a los 3 años. Esto puede deberse al escaso número de casos TN presentes en la muestra.

El análisis de la supervivencia según el subtipo tumoral ajustado por el estadio quirúrgico aparece reflejado en la Tabla 12. Si se observan las curvas de supervivencia según el subtipo, se objetiva que los tumores con receptores hormonales positivos (luminal A y B),

presentan unas tasas de supervivencia del 100%, 97% y 97% al año, 3 y 5 años respectivamente. En los tumores del subtipo HER2, las tasas de supervivencia al cabo de 1, 3 y 5 años son del 100%, 72% y 44%, respectivamente. En el grupo triple negativo se observan unas tasas de supervivencia al año del 100%; mientras que no se dispone de información de supervivencia a los 3 y 5 años.

En la Tabla 13 se muestran los resultados del análisis de supervivencia según los subtipos tumorales sin ajustar por estadío. Los tumores luminal A presentaron una supervivencia de 100% al año del diagnóstico, del 94% (IC95% 85 – 97%), y del 93% a los 5 años (IC95% 84 – 97%). Los tumores luminal B, mostraron una supervivencia del 95% al año (IC95% 71-99%), del 75% a los 3 años (IC95% 71 – 89%) y del 58% a los 5 años (IC95% 33 – 77%). La supervivencia de los tumores HER2, fue del 100% al año y del 66% a los 3 años (IC95% 5 – 94%); no se dispone de información a los 5 años del diagnóstico. Los tumores triple negativo presentaron una supervivencia del 100% al año del diagnóstico y del 83% a los 3 años (IC95% 27 – 97%), no disponiéndose de datos de supervivencia a los 5 años.

#### Análisis multivariante de la supervivencia

Para comprobar si los resultados previos del estudio univariante son realmente significativos se ha realizado el análisis con la regresión de Cox multivariante donde se han incluido los datos del estado de los receptores hormonales, HER2, y el estadío quirúrgico del tumor (0, 1, 2, 3 y desconocido). A través de este análisis se pretende realizar un estudio de la supervivencia combinada, valorando de forma conjunta la supervivencia global y libre de enfermedad. Como se observa en la Tabla 14, el estado de los receptores de estrógenos (HR=0.20; IC95% 0.04 – 0.86; P=0.03) y el HER2 (HR=4.10; IC95% 1.21 – 13.91; P=0.02) son factores asociados con la supervivencia global y libre de recaída del cáncer de mama, mientras que el estado del receptor de progesterona y los tumores triple negativos, no han presentado valores significativos (P=0.66 y P=0.12 respectivamente). Se realiza de igual forma una segunda regresión de Cox multivariante, reflejada en la Tabla 15, incluyendo en esta los diferentes subtipos tumorales y el estadío quirúrgico del tumor. Seleccionando a los tumores luminales como referencia, se observa que los tumores de subtipos HER2 presentan un riesgo de muerte y de recidiva mayor que los tumores luminales (HR=5.79; IC95% 1.60 – 20.92; P=0.007), así como el subtipo triple negativo (HR=89.69; IC95% 4.83 – 1664.01; P=0.003).

Para finalizar, se realiza la regresión de Cox con el objetivo de analizar la supervivencia combinada (global y libre de enfermedad) según los subtipos tumorales, sin haber ajustado los resultados por el estadío quirúrgico de los tumores. Los resultados de dicho análisis pueden observarse en la Tabla 16. Partiendo de los tumores del subtipo luminal A como referencia, se objetiva que los subtipos luminal B presentan un riesgo de muerte y recidiva mayor que el luminal A de forma estadísticamente significativa (HR=4.65; IC95% 1.68 – 12.83; P=0.003). Los tumores HER2 y triple negativo también presentan un riesgo mayor de muerte y de recidiva, sin embargo, los resultados no alcanzan valores estadísticamente significativos (HR=4.95; IC95% 0.60 – 40.77; P=0.137; y HR=2.26; IC95% 0.27 – 18.58; P=0.45, respectivamente).

Tablas descriptivas de la población a estudio:

<b>TABLA 6 - Descripción de la edad de las mujeres al diagnóstico de cáncer y del primer embarazo</b>		
	<b>Edad al diagnóstico</b>	<b>Edad del primer embarazo</b>
Media	53.65 años	26.61 años
DS	12.03 años	5.26 años
p50	51 años	26 años
p25	46 años	22 años
p75	62 años	31 años

<b>TABLA 7- Características de mujeres respecto a factores reproductivos</b>		
	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Menarquia precoz (&lt;12 años)</i>		
No	112	80%
Sí	28	20%
<i>Número de Partos</i>		
0	36	25.53%
1	32	22.70%
≥2	73	51.77%
<i>Premenopáusicas</i>		
No	69	48.94%
Si	72	51.06%
<i>Antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama</i>		
No	127	90.07%
Sí	14	9.93%
<i>Consumo de anticonceptivos hormonales orales</i>		
Nunca	60	42.55%
Alguna vez	81	57.45%
<i>Uso de terapia hormonal sustitutiva</i>		
Nunca	132	93.62%
Alguna vez	7	4.96%
Desconocido (o no recuerda)	2	1.42%
<b>TOTAL</b>	<b>141</b>	

<b>TABLA 8 - Características de los tumores</b>		
	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Estado de marcadores Inmunohistoquímicos</b>		
RE		
+	97	88.99%
-	12	11.01%
RP		
+	86	79.63%
-	22	20.37%
HER2		
+	25	22.94%
-	84	77.06%
Triple negativo		
TN	6	4.26%
No TN	135	95.74%
<b>Subtipos tumorales</b>		
Luminal A	78	71.56%
Luminal B	22	20.18%
HER2	3	2.75%
TN	6	5.50%
<b>Estadío quirúrgico</b>		
0	10	8.40%
I	49	41.18%
II	34	28.57%
III	13	10.92%
Desconocido	13	10.92%

<b>TABLA 9 - Descripción subtipos tumorales por estadíos</b>						
<b>Subtipo</b>	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IX</b>	<b>Total</b>
<i>Luminal A</i>	1	33	25	7	3	69
<i>Luminal B</i>	2	6	4	7	3	17
<i>HER2</i>	0	0	0	2	1	3
<i>Triple Negativo</i>	2	0	1	1	0	4
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>39</b>	<b>30</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>93</b>

*Tablas del análisis univariante de la supervivencia*

<b>TABLA 10 - Análisis de supervivencia</b>		
<b>Años</b>	<b>Supervivencia</b>	<b>[IC95%]</b>
<b>Supervivencia global</b>		
1	99.25%	94.78 – 99.89%
3	96.1%	90.88 – 98.36%
5	95.3%	89.83 – 97.86%
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>		
1	98.48%	94.08 – 99.62%
3	91.46%	85.10 – 95.18%
5	88.54%	81.27 – 93.11%
<b>Supervivencia combinada (libre de recaída y/o muerte)</b>		
1	97.74%	93.17 – 99.27%
3	90.02%	83.42 – 94.08%
5	86.37%	78.86 – 91.35%
<b>Estadio quirúrgico 0</b>		
1	100%	.
3	100%	.
5	100%	.
<b>Estadio quirúrgico 1</b>		
1	100%	.
3	97%	84 – 99%
5	91%	76 – 97%
<b>Estadio quirúrgico 2</b>		
1	100%	.
3	91%	75 – 97%
5	88%	72 – 95%
<b>Estadio quirúrgico 3</b>		
1	100%	.
3	75%	41 – 91%
5	75%	41 – 91%
<b>Estadio quirúrgico desconocido</b>		
1	92%	56 – 98%
3	92%	56 – 98%
5	92%	56 – 98%

**TABLA 11 - Análisis de la supervivencia – Estado de marcadores IHQ – Ajustada Estadío Quirúrgico**

<b>Años</b>	<b>Supervivencia</b>
<i>RE+</i>	
1	100%
3	95%
5	91%
<i>RE-</i>	
1	100%
3	64%
5	64%
<i>RP+</i>	
1	100%
3	93%
5	89%
<i>RP-</i>	
1	100%
3	89%
5	89%
<i>HER2+</i>	
1	100%
3	72%
5	44%
<i>HER2-</i>	
1	100%
3	96%
5	96%
<i>Triple Negativo</i>	
1	100%
3	100%
5	.
<i>No Triple Negativo</i>	
1	99%
3	94%
5	91%

**TABLA 12 - Análisis de la supervivencia –Subtipos tumorales –  
Ajustada Estadío Quirúrgico**

<b>Años</b>	<b>Supervivencia</b>
<i>Receptores hormonales +</i>	
1	100%
3	97%
5	97%
<i>HER2</i>	
1	100%
3	72%
5	44%
<i>Triple Negativo</i>	
1	100%
3	.
5	.

**TABLA 13 - Análisis de la supervivencia según subtipos tumorales (Sin ajustar por estadío)**

<b>Años</b>	<b>Supervivencia</b>	<b>[IC95%]</b>
<i>Luminal A</i>		
1	100%	.
3	94%	85 – 97%
5	93%	84 – 97%
<i>Luminal B</i>		
1	95%	71 – 99%
3	75%	51 – 89%
5	58%	33 – 77%
<i>HER2</i>		
1	100%	.
3	66%	5 – 94%
5	.	.
<i>Triple Negativo</i>		
1	100%	.
3	83%	27 – 97%
5	.	.

Tablas análisis de la supervivencia multivariante

<b>TABLA 14 - Riesgo de muerte o recidiva según variables inmunohistoquímicas. Ajustado por estadio</b>			
<b>Estado marcador</b>	<b>HR</b>	<b>[IC95%]</b>	<b>P</b>
<b>IHQ</b>			
<i>RE+</i>	0.20	0.04-0.86	0.03
<i>RP+</i>	1.41	0.29-6.94	0.66
<i>HER2+</i>	4.10	1.21-13.91	0.02
<i>Triple</i>	5.35	0.63-45.47	0.12
<i>Negativo</i>			

<b>TABLA 15 - Riesgo de muerte o recidiva según subtipos intrínsecos del cáncer de mama. Ajustado por estadio</b>			
<b>Subtipo tumoral (referencia Luminal A y B)</b>	<b>HR</b>	<b>[IC95%]</b>	<b>P</b>
<i>HER2</i>	5.79	1.60 – 20.92	0.007
<i>Triple Negativo</i>	89.69	4.83 – 1664.01	0.003

<b>TABLA 16 - Riesgo de muerte y recidiva según subtipo tumoral (sin ajustar por estadio)</b>			
<b>Subtipo tumoral (referencia Luminal A)</b>	<b>HR cruda</b>	<b>[IC95%]</b>	<b>P</b>
<i>Luminal B</i>	4.65	1.68 – 12.83	0.003
<i>HER2</i>	4.95	0.60 – 40.77	0.137
<i>Triple negativo</i>	2.26	0.27 – 18.58	0.45

## **6. DISCUSIÓN**

El presente estudio, realizado sobre casos incidentes de cáncer de mama en Cantabria, tiene como objetivo principal establecer la relación entre las características inmunohistoquímicas de los tumores y las diferencias existentes en la supervivencia, centrándose en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad. El análisis se ha realizado en primer lugar, valorando cada uno de los marcadores inmunohistoquímicos principales de forma individualizada y su efecto en la supervivencia, y posteriormente, se han estudiado las diferencias pronósticas de cada uno de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama. En los siguientes párrafos se discuten los principales resultados obtenidos en este estudio.

Nuestro estudio muestra que si se tiene en cuenta exclusivamente el estado de los receptores hormonales, son los tumores con RE+ los que presentan una mayor supervivencia global y libre de enfermedad en comparación con los tumores con RE-, más marcada a los 3 y 5 años del diagnóstico. En el análisis multivariante, se observa que los tumores con RE+ presentan un riesgo de muerte o recaída tumoral significativamente menor que los tumores RE-. Al estudiar la supervivencia según el estado del RP, en el análisis univariante presentan únicamente diferencias a los 3 años del diagnóstico (siendo mayor en los tumores RP+), mientras que al año y a los 5 años el porcentaje de supervivencia es el mismo en los dos grupos. Valorando el análisis multivariante de la supervivencia, se aprecia que el estado del receptor de progesterona no alcanza valores estadísticamente significativos que permitan considerarlo un factor pronóstico independiente en el cáncer de mama. La superior supervivencia tanto global, como libre de enfermedad de las pacientes que presentan los tumores con receptores hormonales positivos es un hallazgo constante en los estudios disponibles hasta el momento.<sup>8,14,15,16</sup> El estado de los receptores de estrógenos como marcador pronóstico es uno de los resultados que más concordancia presenta entre los diversos trabajos publicados y sustenta las bases de la hormonoterapia, de forma que numerosos autores afirman que, para aquellas pacientes que presenten tumores con RE+, independientemente del estado del receptor de progesterona, está indicado el uso de tratamiento hormonal ya que supone una mejoría en el pronóstico de este tipo de tumores. Sin embargo, existen discrepancias en la literatura en lo referente al significado de los receptores de progesterona en el pronóstico del cáncer de mama. Por una parte, se ha visto que si se comparan los tumores según el estado de los receptores hormonales, los tumores RE+/RP- presentan mejor pronóstico que los tumores RE-/RP-, pero no se han encontrado diferencias significativas entre RE-/RP- y RE-/RP+ (Banerjee et al.<sup>61</sup> y Karkha et al.<sup>62</sup>). Autores como Olivotto et al.<sup>63</sup> recomiendan no determinar de forma rutinaria el estado de estos marcadores debido a que no supone modificaciones significativas en el tratamiento de estas mujeres. Mientras que por otra parte, existen autores como Parise et al.<sup>20</sup>, que afirman que el estado del receptor de progesterona sí genera cambios significativos en la supervivencia global y libre de enfermedad. En uno de los estudios retrospectivos más importantes centrados en el papel del receptor de progesterona, dirigido por Ying Fan et al.<sup>29</sup> se concluye que el estado del receptor de progesterona no supone cambios en el pronóstico de las pacientes, tras no encontrar diferencias significativas en la supervivencia global y libre de enfermedad entre los tumores RE-/RP+/HER2- y RE-/RP-/HER- (P=0.33 y P=0.29, respectivamente) pero afirma

que sí resulta de utilidad su determinación en todos los casos de cáncer de mama para considerar la administración de tratamientos hormonales, y añade que a las pacientes con tumores con RP+, independientemente del estado del RE, se les debe ofrecer hormonoterapia de forma rutinaria. Además, Ying Fan et al.<sup>29</sup> plantean la hipótesis de que, partiendo de la base de que la expresión del RP depende de dos tipos de receptores (RP-A y RP-B), es posible que existan diferencias pronósticas basadas en cuál de los dos tipos de receptores está presente, pero esta diferenciación de subtipos de RP actualmente se desconoce, ya que hoy en día se realiza la determinación del RP de forma general, sin discernir en subtipos de receptores.<sup>29,30</sup> Consideramos por lo tanto que el papel del receptor de progesterona en el pronóstico del cáncer de mama es un aspecto que requiere nuevas investigaciones más detalladas.

Al analizar la supervivencia global y libre de enfermedad según el estado de HER2 en el análisis univariante, se puede observar en este estudio que los tumores HER2- presentan una mejor supervivencia a 1, 3 y 5 años tras el diagnóstico (100%, 96%, 96%), que los tumores HER2+ (100%, 72%, 44%). El análisis multivariante apoya estos resultados, y observamos que las mujeres que presentan tumores con HER2+ presentan un riesgo de muerte o recaída tumoral 4 veces superior a las pacientes con tumores HER2-. Estos resultados reflejan que, a pesar de los avances con las terapias dirigidas frente a dianas específicas, como son los fármacos anti-HER2, los tumores que presentan sobreexpresión o amplificación de HER2 siguen perteneciendo al grupo de mal pronóstico, considerándose una enfermedad con baja probabilidad de curación y altas tasas de recidiva.

El desarrollo de las terapias dirigidas anti-HER2 en los años 1990, como el trastuzumab, revolucionó el manejo de las pacientes con tumores de mama HER2+ y mejoró de forma significativa el pronóstico de estas pacientes, incluidas las que presentaban metástasis. Sin embargo, a pesar de estos avances, hoy en día se sigue considerando a los tumores HER2 como una enfermedad incurable con un elevado porcentaje de pacientes que fallecen a los 5 años del diagnóstico. La mediana de supervivencia de estas pacientes desde que se comenzaron a utilizar los tratamientos anti-HER2 se encuentra entre 32-42 meses en mujeres con enfermedad metastásica.<sup>25</sup> En el estudio de Dawood et al. se afirma que las terapias dirigidas anti-HER2 suponen un beneficio pronóstico en las mujeres que presentan tumores HER2+, y añade que las pacientes que desarrollan un cáncer de mama HER2+ y reciben trastuzumab, presentan un mejor pronóstico que aquellas con tumores HER2-. Estos resultados los reflejan con el análisis de la supervivencia, donde se observó que la supervivencia a un año fue del 75.1% en las mujeres con tumores HER2-, del 86.6% en las mujeres con tumores HER2+ y que recibieron trastuzumab, y del 70.2% para las mujeres con cáncer HER2+ a las que no se les administró trastuzumab.<sup>25</sup> En el análisis multivariante de este mismo autor, se objetiva que las mujeres con tumores HER2+ y que reciben trastuzumab presentan un menor riesgo de muerte que aquellas con tumores HER2-, pero estos resultados únicamente fueron válidos a corto plazo (24 meses tras el diagnóstico), ya que tras el primer año los resultados no fueron estadísticamente significativos. Murthy et al.<sup>69</sup> afirman que el desarrollo de metástasis a nivel del sistema nervioso central en los subtipos HER2 no está asociado de forma significativa con una menor supervivencia en las pacientes (HR=1.3; P=0.14), pero lo que sí se ha comprobado es que las mujeres que presentan las metástasis al inicio de la enfermedad, tienen peor pronóstico que aquellas que las desarrollan a posteriori, lo que sugiere que el hecho de desarrollar metástasis

cerebrales no se asocia de forma innegable a mal pronóstico, sino que es más relevante el momento en el que se desarrollan las mismas. En la revisión dirigida por Mendes et al.<sup>70</sup> sobre el beneficio de las terapias anti-HER2 en mujeres con tumores HER2+, se concluye que el uso de tratamientos dirigidos en este subtipo tumoral supone un beneficio incuestionable en la supervivencia global de las pacientes con enfermedad metastásica, a lo que añade que, al utilizar la triple terapia basada en docetaxel, pertuzumab y trastuzumab, se consigue el máximo beneficio observado con una supervivencia de 4.5 años, en comparación con la esperanza de vida de 1.5 años tras el diagnóstico de la enfermedad en estas mujeres hace 14 años.

En nuestro estudio, los tumores que presentaban los tres marcadores negativos (RE, RP y HER2) mostraron una supervivencia superior a los tumores no triple negativo (alguno de los tres marcadores mencionados positivo). Sin embargo, esto puede deberse a la baja representación de los tumores TN en la muestra y al escaso número de fallecimientos durante el tiempo de seguimiento del estudio. Los resultados del análisis multivariante en este grupo no alcanzaron valores significativos.

Este trabajo pone de manifiesto que los tumores luminal A son los que presentan la mayor supervivencia global y libre de enfermedad tras 1, 3 y 5 años del diagnóstico, seguido de los subtipos triple negativo, luminal B y HER2. Los resultados observados en el grupo triple negativo pueden explicarse por el escaso porcentaje de casos de este subtipo tumoral y el pequeño número de muertes y recaídas observadas durante el seguimiento. El análisis multivariante refleja igualmente que los tumores luminal A presentan menor riesgo de muerte o recidiva tumoral que los tumores del subtipo luminal B. En el caso de los tumores HER2 y TN, al compararlos con el luminal A, presentaron un riesgo mayor de muerte o recidiva ( $HR_{HER2}=4.95$  y  $HR_{TN}=2.26$ ). Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $P_{HER2}=0.137$  y  $P_{TN}=0.45$ ). La mayoría de los autores coinciden con los resultados del presente estudio en donde se objetiva que el subtipo luminal A es el que mejor supervivencia global y libre de enfermedad presenta de todos los fenotipos moleculares del cáncer de mama.<sup>4,16,25,40,41,42,44,49,59,60,64</sup> El único estudio que no apoya estos resultados fue el de Wang et al.<sup>71</sup> en 2015, donde muestra que los tumores luminal B presentan una ligera mejor supervivencia que el subtipo luminal A. Los resultados de los diversos estudios nombrados pueden observarse en la Tabla 3.

Al estudiar las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años, se puede observar que los tumores luminal A y TN son los que presentan una mayor supervivencia, manteniéndose constante en los subtipos luminal A durante el seguimiento, mientras que en los TN ésta es mayor durante los primeros años tras el diagnóstico. Dentro de los que peor supervivencia presentan, luminal B y HER2, el riesgo de muerte o recaída para el luminal B parece mantenerse constante a lo largo del tiempo, en contraposición con los tumores HER2, los cuales muestran un riesgo de muerte o recaída superior durante los primeros años tras el diagnóstico.

En la mayoría de los estudios coinciden en que, dentro de todos los subtipos intrínsecos del cáncer de mama, el que peor pronóstico presenta en términos de supervivencia global y libre de enfermedad es el subtipo triple negativo, fundamentalmente a corto plazo, tratándose además de un grupo tumoral carente de terapias dirigidas frente a una diana específica, al contrario de lo que ocurre en los otros subtipos.<sup>40,41,49,59,60</sup> Pero no todos los autores corroboran dicha afirmación, ya que en diversos trabajos, como en los de

Dawood et al.<sup>25</sup> y Wang et al.<sup>71</sup>, se presentan unos resultados que coinciden con los del presente estudio, en donde se puede observar que no se trata del TN el que peor pronóstico presenta, sino el subtipo HER2. Los resultados de la supervivencia para cada tipo tumoral de los estudios mencionados se pueden observar en la Tabla 8. En el presente trabajo, los tumores triple negativos presentaron una supervivencia del 100% al año y del 83% a los 3 años, siendo superior a la de los subtipos HER2 y luminal B. Sin embargo, la valoración de estos resultados debe realizarse con cautela, teniendo en cuenta el pequeño número de tumores triple negativo en la muestra, así como escasos *endpoints* asociados a dicho subtipo producidos durante el seguimiento. Según Kumar et al.<sup>65</sup> los tumores TN presentan una elevada tasa de recaída los primeros años tras el tratamiento, presentando un pico a los 3 años tras la cirugía y a partir de este momento el riesgo de recidiva desciende, en contraste con lo que ocurre con los tumores RE+, que presentan el mayor riesgo de recaída en los 5 – 10 años tras el diagnóstico. Autores como Kennecke et al.<sup>66</sup>, Smid et al.<sup>67</sup> y Heitz et al.<sup>68</sup> sostienen que la supervivencia después del desarrollo de metástasis en el subtipo triple negativo es mucho menor en este grupo al compararlo con otros subtipos, lo que puede explicarse por la predilección de este tipo de cáncer por el desarrollo de metástasis pulmonares y cerebrales, a diferencia de la preferencia de los tumores RE+ por el hueso y la piel.

Al agrupar a los tumores con receptores hormonales en un mismo grupo (luminal A y luminal B), se observa que el grupo de tumores con RH+ presenta una supervivencia mayor que los tumores HER2 a los 3 y 5 años del diagnóstico, mientras que no se dispone de información suficiente para compararla con la supervivencia de los tumores triple negativo. Realizando el análisis multivariante utilizando esta agrupación descrita, se observa cómo los tumores que presentan receptores hormonales positivos (luminal A y luminal B) tienen un riesgo de muerte o recidiva casi 6 veces menor que los tumores HER2 y aproximadamente 90 veces menor que los tumores TN. Estos resultados apoyan los datos argumentados anteriormente, y confirman una de las premisas del cáncer de mama de la que más evidencia se dispone actualmente: la presencia de receptores hormonales positivos es un factor pronóstico independiente y supone un aumento en la supervivencia de las pacientes gracias a los tratamientos dirigidos con hormonoterapia.

En estudios como el llevado a cabo por Engstrøm et al.<sup>36</sup> se afirma que las diferencias observadas a nivel de la supervivencia según los subtipos tumorales se ponen de manifiesto exclusivamente durante los primeros 5 años tras el diagnóstico, ya que pasado ese tiempo, ni el grado ni el subtipo molecular marcaron una diferencia significativa en la supervivencia. Sería conveniente prolongar el seguimiento de estas pacientes con el fin de valorar si las diferencias pronósticas basadas en los marcadores inmunohistoquímicos se mantienen tras superar los 5 años del diagnóstico.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres; sin embargo, si valoramos la supervivencia global en este estudio, observamos que presentan cifras de supervivencia esperanzadoras con un 99.25% de supervivencia al año del diagnóstico, 96.1% a los tres años y 95.3% a los 5 años. Estas elevadas cifras de supervivencia se deben tanto a los avances del tratamiento, disponiéndose actualmente de tratamientos individualizados para cada uno de los subtipos tumorales y de terapias dirigidas frente a dianas específicas, como los tratamientos anti-HER2. Sin embargo, uno de los pilares fundamentales en el descenso de la mortalidad en este tipo de tumor se debe al programa de screening basado

en la mamografía realizado en múltiples provincias, entre las que se encuentra Cantabria. Njor et al.<sup>58</sup> estima que el programa de screening del cáncer de mama contribuye al descenso de la mortalidad en un 22%, haciendo que la mortalidad por cáncer de mama pase de 61 a 47 casos por cada 100000. En una revisión sobre los beneficios del cribado del cáncer de mama publicada en el Lancet en el año 2012 (*The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review*),<sup>72</sup> se concluye que el uso del screening realmente reduce la mortalidad, siendo un resultado constante en la mayoría de los estudios revisados, pero el coste de esta reducción se paga en forma de sobrediagnóstico y sobretratamiento de un gran número de mujeres, estimando que por cada muerte por cáncer de mama que se consigue evitar con el cribado, tres mujeres serán diagnosticadas y tratadas de una enfermedad que no hubiera requerido atención médica en la vida de esas pacientes de no haberse sometido al programa de detección precoz.

### ***Limitaciones y fortalezas del estudio***

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser mencionadas. En primer lugar, la muestra de casos seleccionados es pequeña, debido a que el número de casos incidentes de cáncer de mama en Cantabria son poco numerosos, y hace que algunos subtipos tumorales, como ocurre con los tumores del subgrupo HER2, se vea representado por un número pequeño de casos (solamente tres de las mujeres presentaban tumores HER2). El escaso número de eventos registrados durante el seguimiento de las mujeres es otro aspecto a tener en cuenta a la hora de valorar los resultados. Las razones mencionadas anteriormente limitan la potencia del presente estudio, impidiendo obtener significación estadística e intervalos de confianza estrechos en determinados análisis.

Al tratarse de un estudio de cohortes prospectivo, se han producido diversas pérdidas durante el seguimiento de las pacientes que pueden generar sesgos de selección.

Del mismo modo, siendo un estudio de cohortes, requiere un seguimiento muy prolongado en el tiempo que puede resultar escaso para valorar ciertos resultados y posibles cambios en la supervivencia a largo plazo.

A pesar de las limitaciones, el estudio también presenta importantes fortalezas. En primer lugar, al tratarse de un estudio de cohortes realizado de forma prospectiva recogiendo los casos incidentes entre las fechas mencionadas anteriormente, se consigue que la información recogida sea más homogénea y evita la posible confusión entre factores de riesgo y factores pronóstico. Además, este tipo de estudio permite evitar el sesgo de memoria durante la recogida de la información y otorga al estudio una calidad de evidencia científica importante, superior a la de otros estudios.

## **7. CONCLUSIONES**

Este estudio muestra que los marcadores RE, RP y HER2 utilizados para definir los subtipos tumorales están fuertemente ligados a las diferencias en la supervivencia observadas en el cáncer de mama. El impacto de los receptores hormonales en la supervivencia es uno de los aspectos más estudiados en el cáncer de mama. Los tumores que presentan receptor de estrógenos positivos tienen una mayor supervivencia tanto global como libre de enfermedad, mientras que el papel del receptor de progesterona en el pronóstico es controvertido y precisa de la realización de nuevos estudios para poder concluir su importancia como factor pronóstico.

El subtipo tumoral que presenta un mejor pronóstico en términos de supervivencia global y libre de recaída es el luminal A, seguido de los subtipos triple negativo, luminal B y HER2. Los resultados en la supervivencia de los subtipos HER2 y triple negativo deben ser interpretados con cautela en este estudio debido a la baja representación de estos grupos tumorales en la muestra.

Para finalizar, se considera que la determinación de estado del RE, RP y HER2 en el cáncer de mama permite conocer de una forma simple, económica y reproducible los subtipos tumorales con el fin de orientar el tratamiento de las pacientes y predecir la supervivencia a través de uno de los aspectos que más ha demostrado estar asociado al pronóstico de estos tumores como es la inmunohistoquímica.

Dada la elevada prevalencia del cáncer de mama en nuestro medio, resulta innegable la necesidad de realizar estudios adicionales con el fin de concluir el papel de los receptores de progesterona en los tumores mamarios, así como seguimientos más a largo plazo para comprobar si se producen modificaciones en los factores pronósticos durante el tiempo de este estudio.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (6) :1374-403.
2. M. Smid, Y. Wang, Y. Zhang, A. M. Sieuwerts, J. Yu, J. G. Klijn, J. A. Foekens, and J. W. Martens, "Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse" *Cancer Research*, vol. 68, pp. 3108-3114, 2008.
3. S. J. Schnitt, "Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy" *Mod Pathol*, vol. 23, pp. S60-S64, 2010.
4. M. C. Cheang, D. Voduc, C. Bajdik, S. Leung, S. McKinney, S. K. Chia, C. M. Perou, and T. O. Nielsen, "Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype" *Clinical Cancer Research*, vol. 14, pp. 1368-1376, 2008.
5. A. Prat, J. S. Parker, O. Karginova, C. Fan, C. Livasy, J. I. Herschkowitz, X. He, and C. M. Perou, "Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer" *Breast Cancer Research*, vol. 12, no. 5, p. R68, 2010.
6. A. Bosch, P. Eroles, R. Zaragoza, J. R. Viña, and A. Lluch, "Triplenegative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research" *Cancer Treatment Reviews*, vol. 36, pp. 206-215, 2010.
7. G. von Minckwitz, M. Untch, J.-U. Blohmer, S. D. Costa, H. Eidtmann, P. A. Fasching, B. Gerber, W. Eiermann, J. Hilfrich, J. Huober, C. Jackisch, M. Kaufmann, G. E. Konecny, C. Denkert, V. Nekljudova, K. Mehta, and S. Loibl. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 30 (15) :1796–1804, 2012.
8. C. U. Ithemelandu, L. D. Leall, R. L. Dewitty, T. J. Naab, H. M. Mezghebe, K. H. Makambi, L. Adams-Campbell, and W. A. Frederick, "Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal african-american women: Age-specific prevalence and survival" *Journal of Surgical Research*, vol. 143, pp. 109-118, 2007.
9. M. Ruiz. "Influence of reproductive factors in breast cancer intrinsic subtypes", [disponible en <http://repositorio.unican.es/xmlui/>], 2015
10. P.-P. Bao, X. O. Shu, Y.-T. Gao, Y. Zheng, H. Cai, S. L. Deming, Z.-X. Ruan, Y. Su, K. Gu, W. Lu, and W. Zheng. Association of hormone-related characteristics and breast cancer risk by estrogen receptor/progesterone receptor status in the shanghai breast cancer

study. *American Journal of Epidemiology*, 174 (6) :661–671, 2011

11. A. Eng, V. McCormack, and I. dos Santos-Silva, “Receptor-defined subtypes of breast cancer in indigenous populations in africa: A systematic review and meta-analysis” *PLoS Med*, vol. 11, p. e1001720, 2014.

12. Makki, “Diversity of breast carcinoma: Histological subtypes and clinical relevance” *Clinical Medicine Insights: Pathology*, p. 23, 2015.

13. Jacques Raphael and S. Verma. Overall survival (OS) endpoint: an incomplete evaluation of metastatic breast cancer (MBC) treatment outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 150 (3) :473–478, 2015.

14. P. Sanpaolo, V. Barbieri, and D. Genovesi, “Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer: A retrospective clinical study” *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* , vol. 37, pp. 876-882, 2011.

15. R. Haque, S. A. Ahmed, G. Inzhakova, J. Shi, C. Avila, J. Poliko, L. Bernstein, S. M. Enger, and M. F. Press, “Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: An analysis spanning two decades” *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 21, pp. 1848-1855, 2012.

16. A. A. Onitilo, J. M. Engel, R. T. Greenlee, and B. N. Mukesh. Breast cancer subtypes based on ER/PR and her2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival. *Clinical Medicine & Research*, 7 (1-2) :4–13, 2009.

17. D. C. Zaha, E. Lazar, and C. Lazureanu, “Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancers” *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, vol. 51, pp. 85-89, 2010.

18. E. K. Millar, P. H. Graham, S. A. O’Toole, C. M. McNeil, L. Browne, A. L. Morey, S. Eggleton, J. Beretov, C. Theocharous, A. Capp, E. Nasser, J. H. Kearsley, G. Delaney, G. Papadatos, C. Fox and R. L. Sutherland, “Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, pp. 4701-4708, 2009.

19. Hui Liu, Qinhe Fan, Zhihong Zhang, Xiao Li, Huiping Yu, and Fanqing Meng. Basal-HER2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers. *Human Pathology*, 39 (2) :167–174, feb 2008.

20. C. A. Parise and V. Caggiano, “Breast cancer survival defined by the ER/PR/HER2 subtypes and a surrogate classification according to tumor grade and immunohistochemical biomarkers” *Journal of Cancer Epidemiology*, vol. 2014, pp. 1-11, 2014.

21. Nabila S. Rattani and Theresa Swift-Scanlan. Deconstructing breast cancer

heterogeneity: Clinical implications for women with basal-like tumors. *Oncology Nursing Forum*, 41 (6) :639–646, 2014.

22. C. L. Griffiths and J. L. Olin. Triple negative breast cancer: A brief re- view of its characteristics and treatment options. *Journal of Pharmacy Practice*, 25 (3) :319–323, 2012.

23. A. Pazaiti and I. S. Fentiman, “Basal phenotype breast cancer: implications for treatment and prognosis” *Womens Health*, vol. 7, pp. 181-202, 2011.

24. A. A. Onitilo, J. M. Engel, R. T. Greenlee, and B. N. Mukesh, “Breast cancer subtypes based on ER/PR and her2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival” *Clinical Medicine & Research*, vol. 7, pp. 4-13, 2009.

25. S. Dawood, R. Hu, M. D. Homes, L. C. Collins, S. J. Schnitt, J. Connolly, G. A. Colditz, and R. M. Tamimi, “Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study” *Breast Cancer Res Treat*, vol. 126, pp. 185-192, 2010.

26. Cornelia Liedtke, Achim Rody, Oleg Gluz, Kristin Baumann, Daniel Beyer, Eva-Beatrice Kohls, Kerstin Lausen, Lars Hanker, Uwe Holtrich, Sven Becker, and Thomas Karn. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 152 (3) :667–673, 2015.

27. Keshgegian AA, Cnaan A. Estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive breast carcinoma: poor clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med*. 1996; 120:970–973

28. Bernoux A, de Cremoux P, Laine-Bidron C, et al. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 1998; 49:219–225.

29. Ying Fan, Xiaoyan Ding, Binghe Xu, Fei Ma, Peng Yuan, Jiayu Wang, Pin Zhang, Qing Li, and Yang Luo. Prognostic significance of single progesterone receptor positivity. *Medicine*, 94 (46) :e2066, 2015.

30. Colomer R, Beltran M, Dorcas J, et al. It is not time to stop progesterone receptor testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3868–3869author reply 3869–3870

31. B. Daly and O. I. Olopade, “A perfect storm: How tumor biology, genomics, and health care delivery patterns collide to create a racial survival disparity in breast cancer and proposed interventions for change” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 65, pp. 221-238, 2015.

32. F. Petrelli and S. Barni, “Role of HER2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a{bN0m0 breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis” *Medical Oncology*, vol. 29, pp. 2586-2593, 2012.

33. Yunchao Wang, Janice Lu, Yanping Li, Tao Sun, Donggui Wan, Li- jun Sheng, Wei Li,

and Huayun Zhu. Hormone receptor status predicts the clinical outcome of human epidermal growth factor 2-positive metastatic breast cancer patients receiving trastuzumab therapy: a multicenter retrospective study. *OTT*, page 3337, 2015.

34. M. Tischkowitz, J.-S. Brunet<sup>1</sup>, L. R. Bgin, D. G. Huntsman, M. C. Cheang, L. A. Akslen, T. O. Nielsen, and W. D. Foulkes, "Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer" *BMC Cancer*, pp. 7-134, 2007.

35. M. Jumpanen, S. Gruberger-Saal, P. Kauraniemi, M. Tanner, P.-O. Bendahl, M. Lundin, M. Krogh, P. Kataja, A. Borg, M. Ferno, and J. Isola *Breast Cancer Research*, vol. 9, no. 1, p. R16, 2007.

36. M. J. Engstrøm, S. Opdahl, A. I. Hagen, P. R. Romundstad, L. A. Akslen, O. A. Haugen, L. J. Vatten, and A. M. Bofin, "Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients" *Breast Cancer Res Treat*, vol. 140, pp. 463-473, 2013.

37. K. M. O'Brien, S. R. Cole, C.-K. Tse, C. M. Perou, L. A. Carey, W. D. Foulkes, L. G. Dressler, J. Geradts, and R. C. Millikan, "Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the carolina breast cancer study" *Clinical Cancer Research*, vol. 16, pp. 6100-6110, 2010.

38. K. D. Voduc, M. C. U. Cheang, S. Tyldesley, K. Gelmon, T. O. Nielsen, and H. Kennecke. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (10) :1684–1691, 2010.

39. G. von Minckwitz, M. Untch, J.-U. Blohmer, S. D. Costa, H. Eidtmann, P. A. Fasching, B. Gerber, W. Eiermann, J. Hilfrich, J. Huober, C. Jackisch, M. Kaufmann, G. E. Konecny, C. Denkert, V. Nekljudova, K. Mehta, and S. Loibl. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 30 (15) :1796–1804, 2012.

40. P. Sanpaolo, V. Barbieri, and D. Genovesi. Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer: A retrospective clinical study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 37 (10) :876–882, 2011.

41. M. O. Meyers, N. Klauber-DeMore, D. W. Ollila, K. D. Amos, D. T. Moore, A. A. Drobish, E. M. Burrows, E. C. Dees, and L. A. Carey, "Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer" *Annals of Surgical Oncology*, vol. 18, pp. 2851-2857, 2011.

42. N. D. Arvold, A. G. Taghian, A. Niemierko, R. F. A. Raad, M. Sreedhara, P. L. Nguyen, J. R. Bellon, J. S. Wong, B. L. Smith, and J. R. Harris, "Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy" *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, pp. 3885-3891, 2011.

43. M. C. U. Cheang, S. K. Chia, D. Voduc, D. Gao, S. Leung, J. Snider, M. Watson, S. Davies, P. S. Bernard, J. S. Parker, C. M. Perou, M. J. Ellis, and T. O. Nielsen, "Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal b breast cancer" *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 101, pp. 736-750, 2009.
44. P. L. Nguyen, A. G. Taghian, M. S. Katz, A. Niemierko, R. F. A. Raad, W. L. Boon, J. R. Bellon, J. S. Wong, B. L. Smith, and J. R. Harris, "Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy" *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, pp. 2373-2378, 2008.
45. F. Petrelli and S. Barni, "Role of HER2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a{bN0m0 breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis" *Medical Oncology*, vol. 29, pp. 2586-2593, 2012.
46. A. J. Lowery, M. R. Kell, R. W. Glynn, M. J. Kerin, and K. J. Sweeney, "Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype" *Breast Cancer Res Treat*, vol. 133, pp. 831-841, 2011.
47. K. D. Voduc, M. C. U. Cheang, S. Tyldesley, K. Gelmon, T. O. Nielsen, and H. Kennecke. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (10) :1684–1691, mar 2010.
48. C. Dilara Savci-Heijink, Hans Halfwerk, Gerrit K. J. Hooijer, Hugo M. Horlings, Jelle Wesseling, and Marc J. van de Vijver. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat*, 150 (3) :547–557, 2015.
49. Karin Kast, Theresa Link, Katrin Friedrich, Andrea Petzold, Antje Niedostatek, Olaf Schoffer, Carmen Werner, Stefanie J. Klug, Andreas Werner, Axel Gatzweiler, Barbara Richter, Gustavo Baretton, and Pauline Wimberger. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 150 (3) :621–629, 2015.
50. P. W. Sperduto, N. Kased, D. Roberge, S. T. Chao, R. Shanley, X. Luo, P. K. Sneed, J. Suh, R. J. Weil, A. W. Jensen, P. D. Brown, H. A. Shih, J. Kirkpatrick, L. E. Gaspar, J. B. Fiveash, V. Chiang, J. P. Knisely, C. M. Sperduto, N. Lin, and M. Mehta, "The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer" *J Neurooncol*, vol. 112, pp. 467-472, 2013.
51. L. Wiechmann, M. Sampson, M. Stempel, L. M. Jacks, S. M. Patil, T. King, and M. Morrow, "Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype" *Annals of Surgical Oncology*, vol. 16, pp. 2705-2710, 2009.
52. Q. Wang-Lopez, N. Chalabi, C. Abrial, N. Radosevic-Robin, X. Durando, M.-A. Mouret-Reynier, K.-E. Benmammam, S. Kullab, M. Bahadoor, P. Chollet, F. Penault-Llorca, and J.-M. Nabholz, "Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer?" *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 95, pp. 88-104, 2015.

53. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al (2014) Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384:164–172
54. Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:1037–44.
55. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* (2011) 8, 669-676
56. Suzuki R, Orsini N, Saji S, et al. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009; 124 (3) : 698–712.
57. M. L. Kwan, L. H. Kushi, E. Weltzien, B. Maring, S. E. Kutner, R. S. Fulton, M. M. Lee, C. B. Ambrosone, and B. J. Caan, “Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors” *Breast Cancer Research*, vol. 11, no. 3, p. R31, 2009
58. S. H. Njor, W. Schwartz, M. Blichert-Toft, and E. Lynge. Decline in breast cancer mortality: How much is attributable to screening? *Journal of Medical Screening*, 22 (1) :20–27, 2014.
59. S. Rahal, J M Boher, J M Extra, C. Tarpin, E. Charafe-Jauffret, E. Lambaudie, R. Sabatier, J. Thomassin-Piana, A. Tallet, M. Resbeut, G. Houvenaeghel, L. Laborde, F. Bertucci, P. Viens, and A. Gonç,alves. Immunohistochemical subtypes predict the clinical outcome in high- risk node-negative breast cancer patients treated with adjuvant FEC regimen: results of a single-center retrospective study. *BMC Cancer*, 15 (1) , 2015.
60. Fatma P. Turkoz, Mustafa Solak, Ibrahim Petekkaya, Ozge Keskin, Neyran Kertmen, Furkan Sarici, Zafer Arik, Taner Babacan, Yavuz Ozisik, and Kadri Altundag. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *The Breast*, 22 (3) :344–350, 2013.
61. Banerjee M, George J, Song EY, et al. Tree-based model for breast cancer prognostication. *J Clin Oncol*. 2004;22:2567–2575.
62. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007;25:4772–4778.
63. Olivotto IA, Truong PT, Speers CH, et al. Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol*. 2004;22:1769–1770.
64. M. C. U. Cheang, S. K. Chia, D. Voduc, D. Gao, S. Leung, J. Snider, M. Watson, S.

Davies, P. S. Bernard, J. S. Parker, C. M. Perou, M. J. Ellis, and T. O. Nielsen. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal b breast cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 101(10):736–750, 2009.

65. Kumar P, Rupali AI. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 293(2):247–269, 2015.

66. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 28:3271–3277,2010.

67. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW (2008) Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 68:3108–3114

68. Heitz F, Harter P, Traut A, Lueck HJ, Beutel B, du Bois A. Cerebral metastases (CM) in breast cancer (BC) with focus on triple-negative tumors. *J Clin Oncol* 26,15 s Suppl:abst 1010,2008.

69. Murthy P, Kidwell K, Schott A, Merajver S, Griggs J, D. Smerage J, et al. Clinical predictors of long-term survival in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 155(3):589–595, 2016.

70. Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, Andrade S. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review. *Breast Cancer Research*, 17(1), 2015.

71. Wang Y, Lu J, Li Y, Sun T, Wan D, Sheng L, Li W, Zhu H. Hormone receptor status predicts the clinical outcome of human epidermal growth factor 2-positive metastatic breast cancer patients receiving trastuzumab therapy: a multicenter retrospective study. *OTT*, page 3337, 2015.

72. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet*, 380(9855):1778–1786, nov 2012.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

Este estudio ha sido financiado parcialmente por una beca de colaboración del Consejo Social de la Universidad de Cantabria y por los proyectos PI09/00675 y PI12/00715 del Instituto de Salud Carlos III.

En primer lugar, he de agradecer al director y coordinador del proyecto, Javier Llorca, quien ha estado dispuesto a orientarme y aconsejarme desde el comienzo del proyecto. Gracias a su disponibilidad, sus correcciones, su tiempo y sus consejos constantes, que han hecho posible la realización de este proyecto.

En segundo lugar, me gustaría aprovechar la ocasión para agradecer la labor del resto del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Cantabria y del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, quienes han estado disponibles siempre que ha sido necesario.