

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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

**CÀNCER DE MAMA
TRIPLE NEGATIU
EN ESTADIS INICIALS.
SUPERVIVÈNCIA I FACTORS
PRONÒSTICS**

Tesi doctoral

Elsa Dalmau Pórtulas

2023



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Medicina

CÀNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIU EN ESTADIS INICIALS. SUPERVIVÈNCIA I FACTORS PRONÒSTICS

Tesi doctoral presentada per:

Elsa Dalmau Pórtulas

per optar al grau de doctora per la
Universitat Autònoma de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Director: Miquel Àngel Seguí Palmer

Tutora: Maria Assumpta Caixàs Pedragós

Sabadell 2023

Dedicada als meus pares

Agraïments

Al doctor Miquel Àngel Seguí, director de la tesi i mentor des dels meus inicis en el món de l'Oncologia, perquè gràcies a ell he pogut créixer i formar-me en aquesta especialitat. I perquè amb el seu suport, consells i sapiència ha afavorit en gran part que aquest projecte esdevingués una realitat.

A tots els meus companys i amics del servei d'Oncologia del Parc Taulí, per la seva professionalitat, capacitat de treball i ajuda incondicional, perquè gràcies a ells he pogut finalitzar aquest treball. I en especial al doctor Fernández, perquè amb els seus coneixements i la seva paciència infinita he pogut desxifrar i entendre el difícil món de l'estadística.

A tots aquells professionals que de manera directa o indirecta han participat en el desenvolupament d'aquest projecte i que treballen dia a dia per a seguir millorant en el diagnòstic, tractament i seguiment de les pacients amb càncer de mama, en especial a tots aquells que formen part del comitè de Patologia Mamària i que amb la seva expertesa contribueixen no només a millorar la supervivència si no també la qualitat de vida de les nostres pacients.

Als meus pares perquè sóc qui sóc gràcies a ells. Al meu pare, per animar-me i donar-me la possibilitat d'estudiar la carrera de medicina però sobretot per transmetre'm valors que m'han ajudat a ser millor professional i per damunt de tot millor persona. I a la meua mare, per ser-hi sempre, perquè amb la seva força i tenacitat m'ha transmès la confiança per poder arribar on sóc.

Als meus germans, per valorar-me, confiar en mi i ajudar-me quan ho he necessitat.

A l'Adrià i en Mateu, als meus petits prínceps, sempre disposats a arrencar-me un somriure i fer-me sentir la millor mare del món.

I a en Rubén, per donar sentit a un projecte de vida. I perquè gràcies a la seva permanent implicació i tossuderia inesgotable, m'ha impulsat en el desenvolupament i finalització d'aquesta tesi doctoral.

Elsa Dalmau Pórtulas

ABREVIATURES

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ASCO/CAP	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
ATM	Ataxia-Telangiectasia Mutated
BRCA	Breast cancer gene 1/2
BSGS	Biòpsia selectiva del gangli sentinella
CCNE1	Ciclina E1
CDI	Carcinoma ductal infiltrant
CDK6	Cyclin-dependant Kinase 6
CDKN2A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
CHECK 2	Checkpoint kinase 2
CID	Carcinoma intraductal
CLI	Carcinoma lobular infiltrant
CMTN	Càncer de mama triple negatiu
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DRH	Deficiència en la recombinació homòloga
EGFR	Receptor del factor de creixement epidèrmic, epidermal growth factor receptor
EORTC	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer
ERBB2	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FGFR1	Fibroblast growth factor receptor 1
GH	Grau histològic
HER2	Receptor del factor de creixement epidèrmic 2, human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune checkpoint inhibidors
IGFR1	Insulin-like growth factor 1
INPP4B	Inositol polyphosphate 4-phosphatase type II
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
MET	Mesenchymal to Epithelial Transition
MDM2	Murine double minute 2
mTOR	mammalian target of rapamycin
NGF	Nerve growth factor

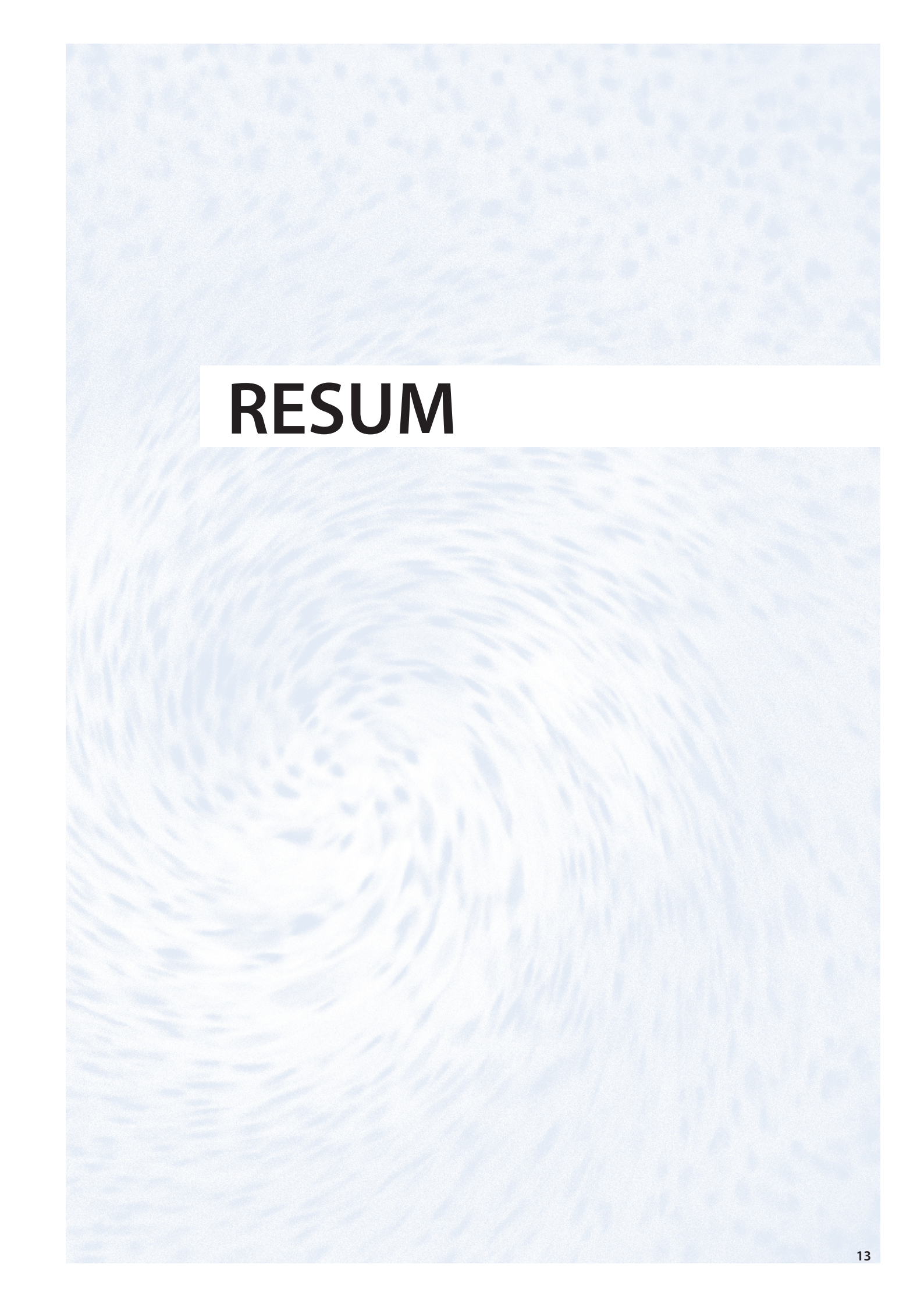
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
PARP	Poly-ADP ribose polymerase
PDGF	Platelet-derived growth factor
PD-1 i PD-L1	Programmed Death -1 and Programmed Death-ligand 1
PI3KCA	Enzim fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) de classe IA
PTEN	Phosphatase and TENSin homolog
QT	Quimioteràpia
RA	Receptor d'andrògens
RE	Receptors d'estrògens
RCp	Resposta completa patològica
RH	Receptors horminals
RMN	Ressonància magnètica nuclear
RP	Receptors de progesterona
RQ-PCR	Quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis
RT	Radioteràpia
RTPM	Radioteràpia post mastectomia
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
STAT	Signal transducer and activators of transcription
TGF beta	Transforming growth factor- β
TILs	Limfòcits infiltrants de tumor
TP 53	Tumor protein 53
TROP-2	Trophoblast cell-surface antigen 2
VEGFR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2
VTN1	V-set domain-containing T-cell activation 1

ÍNDEX

RESUM	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUCCIÓ	17
1.1. GENERALITATS	19
1.1.1. EPIDEMIOLOGIA	19
1.1.1.1. INCIDÈNCIA I MORTALITAT	19
1.1.1.2. FACTORS DE RISC	19
1.1.1.2.1. Factors de risc no genètics no modificables	19
1.1.1.2.2. Factors de risc no genètics modificables	19
1.1.1.2.3. Factors de risc genètics	20
1.1.2. CLASSIFICACIÓ HISTOLÒGICA, CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I MOLECULARS	20
1.1.2.1. CLASSIFICACIÓ HISTOLÒGICA	20
1.1.2.2. CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I PATOLÒGIQUES	22
1.1.2.3. SUBTIPUS INTRÍNSEC DEL CÀNCER DE MAMA	25
1.1.3. ESTADIFICACIÓ	27
1.1.4. FACTORS PRONÒSTICS I PREDICTIUS	31
1.1.4.1. FACTORS PRONÒSTICS	31
1.1.4.2. FACTORS PREDICTIUS	33
1.1.5. DIAGNÒSTIC	34
1.1.6. TRACTAMENT	35
1.1.6.1. CIRURGIA	35
1.1.6.2. RADIOTERÀPIA ADJUVANT	36
1.1.6.3. TRACTAMENT SISTÈMIC ADJUVANT	36
1.1.6.3.1. Quimioteràpia adjuvant	37
1.1.6.3.2. Hormonoteràpia	37
1.1.6.3.3. Tractament antiHER2	38
1.2. CÀNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIU EN ESTADIS INICIALS	39
1.2.1. DEFINICIÓ	39
1.2.2. EPIDEMIOLOGIA	39
1.2.2.1. FACTORS DE RISC	40
1.2.2.1.1. Factors de risc no genètics	40
1.2.2.1.2. Factors de risc genètics	40
1.2.3. CLASSIFICACIÓ HISTOLÒGICA, CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I MOLECULARS	41
1.2.3.1. CARACTERÍSTIQUES HISTOLÒGIQUES I CLÍNiques	41
1.2.3.2. CARACTERITZACIÓ MOLECULAR	42
1.2.3.3. PERFILS D'EXPRESSIÓ GÈNICA	42
1.2.4. FACTORS PRONÒSTICS I PREDICTIUS	44

1.2.5. TRACTAMENT	45
1.2.5.1. CIRURGIA I RADIOTERÀPIA	45
1.2.5.2. QUIMIOTERÀPIA	46
1.2.5.3. NOUS AGENTS BIOLÒGICS	47
1.2.5.3.1. Immunoteràpia	47
1.2.5.3.2. Inhibidors de PARP	47
1.2.5.3.3. Conjugats droga-anticòs (ADCs)	48
2. HIPÒTESIS	49
3. OBJECTIUS	53
3.1. OBJECTIU PRINCIPAL	55
3.2. OBJECTIUS SECUNDARIS	55
4. MATERIAL I MÈTODES	57
4.1. POBLACIÓ D'ESTUDI	59
4.2. ANÀLISI DELS RECEPTORS HORMONALS I HER2 (PROTOCOLS EXISTENTS DURANT ELS ANYS EN QUÈ S'INCLOUEN LES PACIENTS DE L'ESTUDI)	59
4.2.1. RECEPTORS D'ESTRÒGENS I PROGESTERONA	59
4.2.2. HER-2	59
4.3. PROCEDIMENTS DIAGNÒSTICS I TERAPÈUTICS (PROTOCOLS EXISTENTS DURANT ELS ANYS EN QUÈ S'INCLOUEN LES PACIENTS DE L'ESTUDI)	60
4.3.1. DIAGNÒSTIC	60
4.3.2. TRACTAMENT QUIRÚRGIC	60
4.3.3. TRACTAMENT ADJUVANT	60
4.4. DESCRIPCIÓ DE VARIABLES	61
4.5. CONSIDERACIONS ÈTIQUES	62
4.6. ANÀLISI ESTADÍSTIC	62
5. RESULTATS	63
5.1. DESCRIPCIÓ DE LA SÈRIE	65
5.1.1. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES RADIOLÒGIQUES	66
5.1.2. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES DE TRACTAMENT	66
5.1.3. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES HISTOPATOLÒGIQUES	68
5.1.4. DESCRIPCIÓ DE LA RECAIGUDA	72
5.2. ANÀLISIS DE SUPERVIVÈNCIA	73
5.2.1. DEFINICIONS	73
5.2.2. SUPERVIVÈNCIA GLOBAL	74
5.2.3. SUPERVIVÈNCIA ESPECÍFICA PER CÀNCER DE MAMA	75
5.2.4. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA	75
5.3. FACTORS PRONÒSTICS PER SUPERVIVÈNCIA ESPECÍFICA PER CÀNCER DE MAMA I SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA	76
5.3.1. EDAT I SUPERVIVÈNCIA	78

5.3.2. MALALTIA PALPABLE I SUPERVIVÈNCIA	79
5.3.3. MULTICENTRICITAT PER RMN I SUPERVIVÈNCIA	80
5.3.4. TIPUS DE CIRURGIA I SUPERVIVÈNCIA	81
5.3.5. TRACTAMENT AMB QUIMIOTERÀPIA I SUPERVIVÈNCIA	82
5.3.6. ESQUEMA DE QUIMIOTERÀPIA I SUPERVIVÈNCIA	83
5.3.7. GRAU HISTOLÒGIC I SUPERVIVÈNCIA	84
5.3.8. GRAU NUCLEAR I SUPERVIVÈNCIA	85
5.3.9. COMPONENT INTRADUCTAL I SUPERVIVÈNCIA	86
5.3.10. MIDA TUMORAL I SUPERVIVÈNCIA	87
5.3.11. AFECTACIÓ GANGLIONAR I SUPERVIVÈNCIA	88
5.3.12. ESTADI PATOLÒGIC I SUPERVIVÈNCIA	89
5.3.13. INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA I SUPERVIVÈNCIA	90
5.3.14. PRESÈNCIA DE NECROSIS I SUPERVIVÈNCIA	91
5.3.15. AFECTACIÓ CAPSULAR GANGLIONAR I SUPERVIVÈNCIA	92
5.3.16. PERCENTATGE DE KI67 I SUPERVIVÈNCIA	93
5.4. ANÀLISI ESTADÍSTICA UNIVARIANT (Unadjusted)	94
5.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA MULTIVARIANT (Adjusted)	96
5.5.1. SUPERVIVÈNCIA ESPECÍFICA PER CÀNCER DE MAMA	97
5.5.2. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA	99
6. DISCUSSIÓ	101
6.1. DESCRIPCIÓ DE LA SÈRIE	103
6.2. SUPERVIVÈNCIA	107
6.3. FACTORS PRONÒSTICS	107
6.4. DEBILITATS I FORTALESES	112
7. CONCLUSIONS	113
8. LÍNIES DE FUTUR	115
9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	116



RESUM

INTRODUCCIÓ

Un 15-20% de les pacients diagnosticades de càncer de mama en estadis inicials presenten un fenotip triple negatiu. Amb un comportament més agressiu i una taxa de recidiva i mortalitat més elevades, la quimioteràpia és en l'actualitat l'únic tractament sistèmic que ha mostrat augmentar-ne la supervivència. Existeixen nombroses sèries publicades que mostren dades d'incidència i mortalitat, així com factors clínics, histopatològics o biològics que es relacionen amb el pronòstic d'aquestes pacients.

El nostre treball, que inclou la recollida de dades de 199 pacients diagnosticades i intervingudes d'inici de CMTN en la nostra institució entre els anys 2000 i 2014, té com a objectius: analitzar factors clínics, biològics i histològics que podrien estar relacionats amb el pronòstic de la nostra població d'estudi, estudiar els patrons de recaiguda i supervivència i correlacionar i comparar els resultats obtinguts amb la literatura científica publicada.

METODOLOGIA

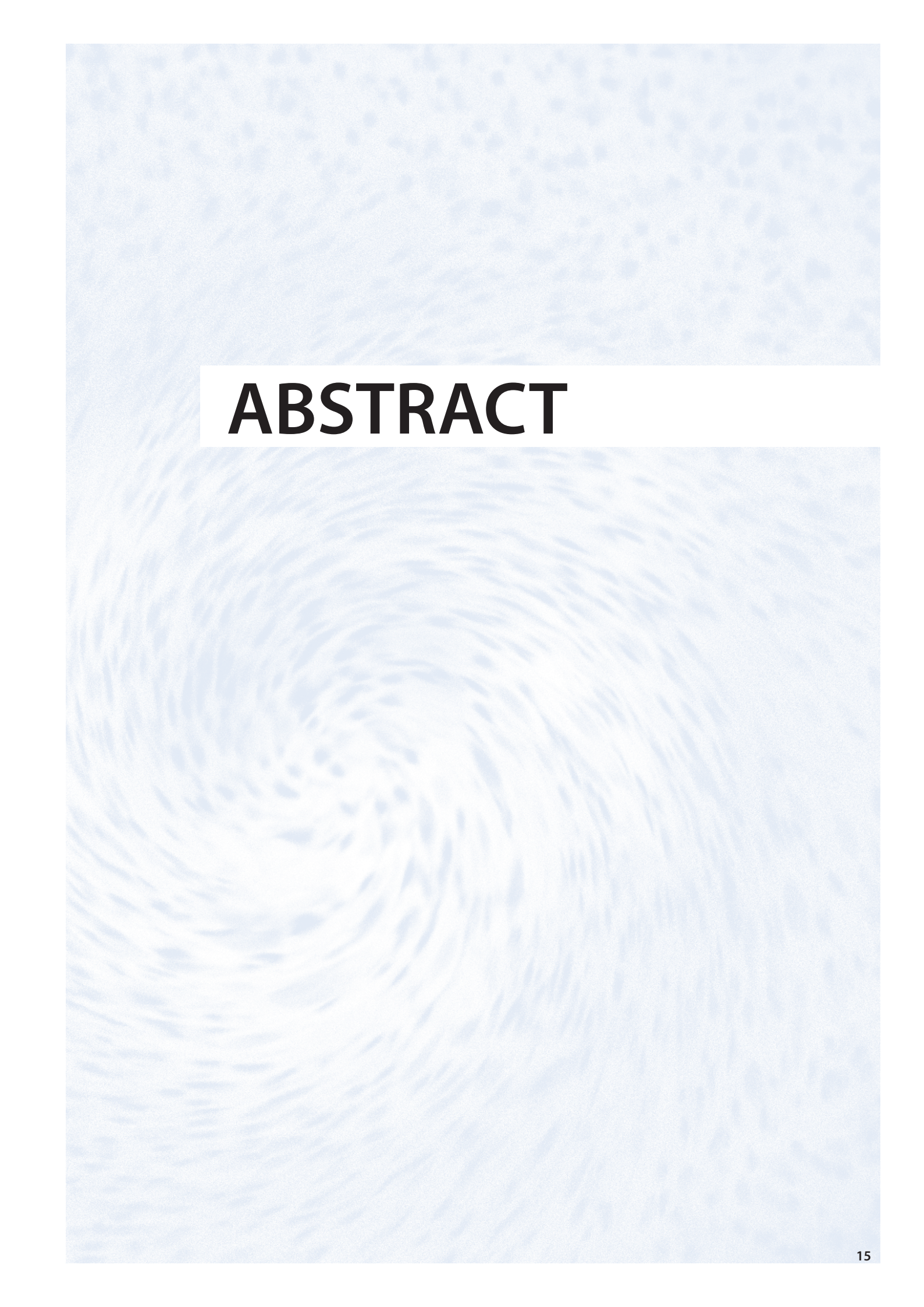
S'ha realitzat un estudi observacional, unicèntric i retrospectiu analitzant les dades de 199 pacients diagnosticades de càncer de mama precoç triple negatiu i sotmeses a tractament quirúrgic inicial. Les variables quantitatives es resumeixen a través de la mediana i els seus rangs i les variables qualitatives utilitzant freqüències absolutes i percentatges. Per l'anàlisi d'estimació de supervivència s'utilitza el mètode de *Kaplan i Meier* i per la comparació del temps de supervivència entre grups, el test de *Log-Rank* amb les seves variants. L'anàlisi univariant i multivariant es realitzen mitjançant el test de regressió logística de Cox.

RESULTATS

S'inclouen 199 pacients, amb una mediana d'edat de 61 anys i un 90% d'estadis I i II. Un 74.9% reben quimioteràpia adjuvant. Es mostren 47 recaigudes i 30 d'elles a nivell sistèmic. La supervivència específica per càncer de mama als 5 anys és del 85% i es manté similar als 10 anys. La supervivència lliure de recaiguda és del 83% als 5 anys i baixa al 81% als 10 anys. En la anàlisi multivariant, només l'absència de quimioteràpia, l'augment en l'estadi o la presència d'invasió angiolimfàtica, impacten negativament i de forma significativa en la supervivència específica per càncer de mama i supervivència lliure de recaiguda.

CONCLUSIONS

Amb la descripció d'una base àmplia i homogènia de pacients diagnosticades i intervingudes de CMTN i analitzant la supervivència i l'impacte pronòstic de nombroses variables, queda validada una supervivència específica per càncer de mama que supera el 80% als 5 anys amb un comportament similar al descrit en la literatura així com tres factors que impacten significativament en la recaiguda i supervivència.



ABSTRACT

INTRODUCTION

Between 15-20% of patients diagnosed with breast cancer in the initial stages have a triple negative phenotype. With a more aggressive behaviour and a higher relapse and mortality rate, chemotherapy is currently the only systemic treatment that has demonstrated increasing survival. There are numerous published studies that show incidence and mortality data, as well as clinical, histopathological or biological factors that are related to the prognosis of these patients. Our work includes the collection of data from 199 patients diagnosed and treated at the onset of CMTN in our institution between the years 2000 and 2014. We have analysed clinical, biological and histological factors that could be related to the prognosis of our study population, and we study the patterns of relapse and survival and correlate and compare the results obtained with the published scientific literature.

METHODOLOGY

This is an observational, unicentric and retrospective study that analyses the data of 199 patients diagnosed with triple negative early breast cancer and subjected to initial surgical treatment. The quantitative variables are summarized using the median and their ranks and the qualitative variables using absolute frequencies and percentages. The Kaplan and Meier method is used for the survival estimation analysis and the Log-Rank test with its variants is used for the comparison of survival time between groups. Univariate and multivariate analysis are performed using the Cox logistic regression test.

RESULTS

We include 199 patients, with a median age of 61 years and 90% of stages I and II, 74.9% receive adjuvant chemotherapy. Our study shows 47 relapses and 30 of them are systemic. Specific survival for breast cancer at 5 years is 85% and remains similar at 10 years. Relapse-free survival is 83% at 5 years and drops to 81% at 10 years. In the multivariate analysis, only the absence of chemotherapy, the increase in stage or the presence of angiolymphatic invasion, have a negative and significant impact on breast cancer-specific survival and relapse-free survival.

CONCLUSIONS

Using a large and homogeneous sample of patients diagnosed and operated on for CMTN and analyzing survival and prognostic impact of numerous variables, we can validate a breast cancer-specific survival that exceeds 80% at 5 years, similar to that which has been described in the literature, as well as three factors that have a significant impact on relapse and survival.



INTRODUCCIÓ

1- INTRODUCCIÓ

1.1. GENERALITATS

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA

1.1.1.1. INCIDÈNCIA I MORTALITAT

El càncer de mama és la neoplàsia més freqüentment diagnosticada en dones a tot el món, amb 2,1 milions de casos nous l'any 2018 i 2,2 al 2020 tenint en compte l'inici de la pandèmia del Covid19⁽¹⁾⁽²⁾. La incidència varia però, en funció del país, essent més elevada en països més desenvolupats (Europa Occidental, Amèrica del nord i Austràlia)⁽¹⁾. A Espanya, durant l'any 2019 es van diagnosticar uns 32.500 casos nous i s'estima que al 2023 el número de casos nous serà de 35.001⁽³⁾⁽⁴⁾.

Juntament amb aquesta alta incidència, el càncer de mama és també la primera causa de mort per càncer a nivell mundial amb 630.000 morts al 2018, un 15% del total de morts per càncer en dones⁽¹⁾ i més freqüentment en països subdesenvolupats. En el cas d'Espanya, va ser la primera causa de mort per càncer al 2021 amb 6.528 defuncions seguit del càncer colorectal⁽⁴⁾.

1.1.1.2. FACTORS DE RISC

Són molts els factors de risc fins avui coneguts implicats en el càncer de mama. Els podem dividir en factors no genètics modificables i no modificables i factors de risc genètics.

1.1.1.2.1 Factors de risc no genètics no modificables

Dins aquest grup, l'edat és el més important però també hi trobem la raça, la densitat mamària, l'exposició fisiològica a estrògens i els antecedents de lesions benignes prèvies a la mama⁽⁵⁾⁽⁶⁾. En el nostre entorn, el pic d'incidència és entre els 60 i 70 anys i comença a augmentar a partir dels 40. A Sud-Amèrica per exemple, un 20-30% de les pacients es diagnostiquen entre els 20 i 44 anys i a Àsia o Àfrica el pic es als 40-50 anys. Tot i que en la raça negra la incidència global es lleugerament més baixa, la seva mortalitat és molt més elevada independentment dels altres factors⁽⁶⁾. L'edat precoç de la menarquia ha estat estretament relacionat amb el risc de càncer de mama des d'estudis ja antics tant en pre com en post menopàusiques. Per contra, el risc de càncer de mama augmenta un 3% per any de retràs en l'edat de la menopausa⁽⁷⁾. La densitat mamària així com els antecedents de patologia benigne sobretot si és proliferativa i més si també té atípia, són factors de risc de càncer de mama clarament establerts⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

1.1.1.2.2. Factors de risc no genètics modificables

Són molts els factors de risc modificables que van sorgint relacionats amb el càncer de mama, molts d'ells relacionats amb l'exposició estrogènica. L'edat tardana del primer embaràs sobretot a partir dels 30 anys augmenta progressivament el seu risc ja que no és fins llavors quan es produeix una diferenciació a cèl·lules madures preparades per la lactància⁽⁷⁾. Per altra banda, una lactància de 12 mesos demostra una reducció absoluta del 4% en un *pooled analysis* realitzat amb 50 estudis⁽¹⁰⁾. El risc de càncer de mama també augmenta de forma significativa amb l'ús de tractament hormonal substitutiu però la taxa d'incidència també es redueix ràpidament fins a arribar a nivells basals en interrompre el seu consum⁽¹¹⁾. En un registre danès amb quasi dos milions de dones que recentment han pres o estan prenent tractament anticonceptiu, es demostra un risc relatiu de 1.20 (1.14-1.26) de càncer de mama, essent de 1.38 en dones amb més de 10 anys de tractament⁽¹²⁾.

Així com l'augment del consum d'alcohol augmenta els nivells d'estrògens tan en dones pre com postmenopàusiques augmentant proporcionalment el risc de càncer de mama, el consum de tabac ha demostrat augmentar el risc principalment en dones com a mínim 10 anys abans del naixement del seu primer fill (HR 1.6). Comparades amb les no fumadores, les pacients fumadores de llarg temps de duració augmenten un 15 i 12% el risc de càncer de mama en la pre i post menopausa respectivament ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Un altre factor de risc és l'exposició a radiacions ionitzants, comprovat a través d'estudis epidemiològics en pacients exposades a procediments radiodiagnòstics o radioterapèutics o supervivents de la bomba atòmica al Japó ⁽¹⁵⁾.

Així com l'obesitat està clarament associada a un augment del risc de càncer de mama en dones postmenopàusiques, sembla tenir un paper més protector en dones premenopàusiques probablement degut a l'augment de cicles anovulatoris ⁽¹⁶⁾. L'activitat física, relacionada amb el control de pes, comporta una reducció de la producció d'estrògens i de la biodisponibilitat de l'estradiol, reduint un 20% el risc de càncer de mama de forma significativa ⁽¹⁷⁾. També la dieta i la seva relació amb l'obesitat o augment del pes es relacionen amb el risc de càncer de mama. Són nombrosos els treballs dirigits a estudiar quin tipus d'alimentació és la més adequada. En un estudi de casos-control realitzat pel grup Epi-GEICAM la dieta mediterrània mostra un efecte protector contra el càncer de mama, més marcat com més adherència té. La dieta occidental, rica en carn processada, greixos i sucres augmenta el risc de càncer de mama sobretot en dones premenopàusiques que solen ser les que en fan un consum més elevat ⁽¹⁸⁾. Els estudis realitzats en població asiàtica mostren que la ingesta de soja disminueix significativament el risc de càncer de mama mentre que amb població occidental, aquest efecte protector desapareix sobretot degut a la diferència en les quantitats de soja ingerida diàriament en els dos tipus de població ⁽¹⁹⁾. Si bé és cert que la associació entre l'exposició a llum artificial en torns de nit laborals i el risc de càncer de mama no està ben establerta, metaanàlisis recents mostren un augment del risc significatiu especialment en dones premenopàusiques ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

1.1.1.2.3. Factors de risc genètics

Fins un 5-10% dels càncers de mama en els països industrialitzats son deguts a una predisposició genètica. El síndrome de càncer de mama i ovari hereditari s'esdevé generalment a partir de mutacions genètiques en un dels dos gens de susceptibilitat al càncer de mama, BRCA1 o BRCA2 que poden ocasionar el desenvolupament d'un 3% dels càncers de mama, un 10% dels càncers d'ovari però també de pàncrees i pròstata, per exemple ⁽⁶⁾. Les pacients portadores de la mutació augmenten el risc de desenvolupar una neoplàsia de mama abans dels 70 anys essent del 55-65% amb BRCA1 i 45-55% amb BRCA2 ⁽²²⁾⁽²³⁾. La possibilitat d'una mutació en un dels gens ha de ser considerada quan es diagnostica un càncer de mama en edats precoces, un subtipus triple negatiu, bilateral, en barons o amb varis familiars afectes de càncer de mama o ovari.

Tenint en compte que només un 25% dels casos de càncer de mama i ovari hereditari son adscrits a mutacions de BRCA1 i 2, ja es coneixen variants deletèries en altres gens com ATM, CHEK2 o PALB2 que confereixen un risc més moderat ⁽²³⁾.

1.1.2. CLASSIFICACIÓ HISTOLÒGICA, CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I MOLECULARS

1.1.2.1. CLASSIFICACIÓ HISTOLÒGICA

El càncer de mama infiltrant està constituït per un grup heterogeni de lesions que difereixen en funció de la seva presentació clínica, característiques radiològiques, trets histopatològics i moleculars i el seu potencial biològic. La classificació histològica més àmpliament utilitzada és la de la *Organització Mundial de la Salut*, basada en el patró de creixement i les característiques citològiques de les cèl·lules invasives del tumor ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾.

Classificació histològica Càncer de Mama OMS
Càncer de mama invasiu subtipus no especial
Carcinoma pleomòrfic
Carcinoma amb cèl·lules gegants de l'estroma com osteoclasts
Carcinoma amb trets de coriocarcinoma
Carcinoma amb trets melanocítics
Carcinoma lobular invasiu
Carcinoma lobular clàssic
Carcinoma lobular alveolar
Carcinoma lobular pleomòrfic
Carcinoma tubulolobular
Carcinoma lobular mixt
Carcinoma tubular
Carcinoma cribiforme
Carcinoma mucinós
Carcinoma amb trets medul·lars
Carcinoma medul·lar
Carcinoma medul·lar atípic
Carcinoma invasiu no especial no especial amb trets medul·lars
Carcinoma amb diferenciació apocrina
Carcinoma amb diferenciació de cèl·lules en anell de segell
Carcinoma invasiu micropapil·lar
Carcinoma metaplàstic no especial
Carcinoma adenoescamós de baix grau
Carcinoma metaplàstic similar a fibromatosis
Carcinoma de cèl·lules escamoses
Carcinoma de cèl·lules fusiformes
Carcinoma metaplàstic amb diferenciació mesenquimal
Carcinoma metaplàstic mixt
Carcinoma mioepitelial
Adenomioepitelioma amb carcinoma
Carcinoma adenoide cístic
Carcinoma amb trets neuroendocrins
Carcinoma secretor
Carcinoma papil·lar invasiu
Carcinoma de cèl·lules actíniques
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma polimòrfic
Carcinoma oncocític
Carcinoma ric en lípids
Carcinoma sebaci

Taula 1. Classificació histològica del Càncer de Mama per la Organització Mundial de la Salut

El càncer de mama infiltrant més freqüent, diagnosticat en un 70-80% dels casos, és el "ductal" tot i que aquesta definició ha canviat i actualment s'anomena invasiu subtipus no especial. El motiu del canvi de terminologia ve donat per la manca d'evidència de l'origen en el sistema ductal d'aquest subtipus de tumors i per tant aquest terme no representa una característica histopatològica d'un tipus específic de càncer de mama. Per emfatitzar aquest punt i distingir aquests tumors dels invasius amb trets histològics específics o especials, el nom "ductal" s'ha omès en la nova classificació, tot i així continua estant acceptat com una alternativa en la terminologia ⁽²⁶⁾⁽²⁴⁾.

El carcinoma ductal o no especial infiltrant es diagnostica majoritàriament en forma pura però una minoria substancial presenten focus addicionals d'altres subtipus histològics. Té una aparença microscòpica altament heterogènia en funció del seu patró de creixement, característiques citològiques (des de cèl·lules d'aparença epitelial normal fins a important pleomorfisme i atípia nuclear), activitat mitòtica, desmoplasia estromal, extensió del component de carcinoma intraductal i marges més infiltrants o circumscrits. Les cèl·lules tumorals es disposen en forma d'estructures glandulars, nius, cordes o trabècules de diferents mides amb focus de necrosis que poden ser evidents i extensius en alguns casos. Amb la dificultat que suposa l'alta diversitat histològica d'aquest grup de lesions, un mètode comú per subclassificar el carcinoma infiltrant ductal és utilitzant el grau histològic amb el sistema d'*Elston i Ellis* que té en compte la formació tubular, el pleomorfisme nuclear i l'activitat mitòtica ⁽²⁴⁾⁽²⁷⁾.

El carcinoma lobular infiltrant és el segon tipus més freqüent de càncer de mama, diagnosticant-se en un 5-15% dels casos. Es caracteritza per la multifocalitat, s'associa a carcinoma lobular in situ en un 70-80% dels casos i és més freqüent la bilateralitat que en altres subtipus de càncer de mama ⁽²⁴⁾. La forma clàssica i més freqüent es caracteritza per cèl·lules uniformes de petita mida que envaeixen l'estroma formant una rere l'altre cadenes linears que engloben els ductes mamaris de forma concèntrica. Poden infiltrar l'estroma i el teixit adipós de manera subtil provocant escassa reacció estromal desmoplàstica. Això és el que dificulta la seva detecció en l'exploració física, mamografia o estudi macroscòpic. Els nuclis són de petita mida, excèntrics i amb escasses figures mitòtiques. Una altra característica histològica freqüent és la manca de cohesió cel·lular en gran part relacionada amb la pèrdua d'expressió de la molècula d'adhesió E-cadherina per mutació en el gen que codifica la proteïna o pèrdua d'heterozigositat en el cromosoma on hi ha la regió del gen. Tot i ser una peculiaritat que el diferencia del carcinoma ductal, la pèrdua d'expressió d'E-cadherina no és sempre present en el carcinoma lobular ⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾. Les diferents variants de carcinoma lobular infiltrant no són infreqüents i difereixen de la forma clàssica per les característiques arquitectòniques i citològiques.

També veiem diferències entre els dos subtipus en relació al patró de disseminació a distància. Mentre que les metàstasis a pulmons, fetge o SNC són més freqüents en el tipus ductal, el carcinoma lobular té més propensió a l'afectació de leptomeninges, superfície peritoneal, retroperitoneu, tracte gastrointestinal, òrgans reproductius i os ⁽²⁴⁾⁽²⁹⁾.

1.1.2.2. CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I PATOLÒGiques

La classificació histològica juntament amb els graus de diferenciació d'Elston i Ellis són bàsics per a la correcta caracterització del càncer de mama però insuficients per entendre la heterogeneïtat d'aquesta neoplàsia. La presència de marcadors específics ha estat àmpliament reconeguda per definir subtipus amb diferent supervivència i pronòstic i per identificar tumors susceptibles de tractaments diana. Els principals biomarcadors estudiats són el receptor d'estrògens (RE) i progesterona (RP) així com el receptor del factor de creixement epidèrmic 2 (HER2).

Les dues isoformes del receptor d'estrògens, ER α i ER β estan codificades per dos gens diferents, ESR1 i ESR2 localitzats a 6q25.1 i 14q22-q24 respectivament. Mentre que la resposta cel·lular depèn de la expressió relativa dels dos receptors, l'única isoforma útil clínicament és ER α , ER β és escassa i no disposem d'anticossos sensibles a aquesta molècula en el moment actual. Els receptors d'estrògens estan localitzats al nucli o citoplasma en funció de la presència o absència del seu lligand, el 17- β -estradiol, que exerceix el seu efecte estimulants el creixement cel·lular a través del receptor per dues vies diferents. En la via clàssica, la unió de l'estrogen al receptor causa la dissociació d'aquest receptor d'un complex inhibitori exposant el seu domini AF2. Això permet la formació d'homodímers que s'uniran a seqüències de l'ADN anomenades elements de resposta a estrògens (EREs) i promouran la transcripció de gens clau. En la via no genòmica, la unió de l'estrogen al receptor en el citoplasma activa diverses vies de transducció intracel·lular de forma creuada per iniciar la transcripció genòmica⁽³⁰⁾⁽³¹⁾. El receptor de progesterona també presenta dues isoformes, PR α i PR β les dues codificades en el cromosoma 1 i no distingibles en les seccions de teixit ja que els anticossos disponibles per la seva detecció van dirigits a la porció N-terminal comú en les dues isoformes. L'expressió del RP està fortament lligada als estrògens i rarament es veu en tumors amb RE negatius.

Els dos tipus de receptors s'analitzen a través de la immunohistoquímica que permet la determinació de l'estat del receptor en la cèl·lula individual a través de diferents anticossos comercialitzats. Les guies clíniques de la ASCO/CAP recomanen acceptar com a positivitat a partir de l'1% de cèl·lules tènnyides⁽³²⁾.

El gen *HER2/ERBB2* està ubicat al cromosoma 17q12.21.32 i codifica una proteïna de membrana (p185) amb activitat tirosina quinasa classificada com a membre de la família dels receptors del factor de creixement epidèrmic o HER (HER1 o EGFR, HER2, HER3 i HER4) amb un 50% d'homologia amb el receptor del factor de creixement epidèrmic EGFR o HER1. Amb la unió de factors de creixement externs o lligands (tot i que en el cas d'HER2 no es coneix el lligand específic), es produeix la dimerització (homo o heterodimerització) del receptor amb un altre receptor de la família i una posterior fosforilació o desfosforilació de diferents proteïnes transmembrana i intracel·lulars, que a través de vies de transducció de senyal intracel·lular, acaben produint la transcripció de gens involucrats en la proliferació cel·lular, supervivència, motilitat i adhesió cel·lular i angiogènesis⁽³¹⁾⁽²⁴⁾⁽³³⁾. Habitualment s'expressa amb baixos nivells en les cèl·lules epitelials de teixits normals del fetus o l'adult però un 10-34% dels casos de càncer de mama presenten amplifcació del gen o augment en el número de còpies amb el consegüent augment patològic dels nivells d'expressió de l'ARN missatger de *HER2/ERBB2* i la proteïna p185. Si es compara amb tumors HER2 negatius, el càncer de mama HER2 positiu s'associa freqüentment a un grau histològic intermedi o alt, RH negatius i afectació ganglionar al diagnòstic⁽³³⁾.

Actualment existeixen diferents mètodes disponibles per conèixer l'estat d'HER2/ERBB2. La immunohistoquímica utilitza anticossos que reconeixen antígens determinants de la proteïna HER2/ERBB2 per avaluar de forma indirecta i quantitativa el nivell global de l'expressió de la proteïna en mostres de teixit parafinat. És el procediment més ràpid i econòmic i s'utilitza d'entrada en un 85% o més dels casos. A través de l'aspecte microscòpic de les membranes immunotènnyides de les cèl·lules tumorals, el patòleg defineix el grau d'expressió de la proteïna amb una escala que va del 0 al 3⁽²⁴⁾⁽³⁴⁾. El problema de la immunohistoquímica és la falta d'estandardització i la inhabilitat per controlar algunes de les variables més importants relacionades amb la preservació de l'antigen en els teixits fixats i processats així com amb els mètodes de recuperació i detecció d'aquest antigen.

La hibridació in situ fluorescent (FISH) és la segona tècnica més utilitzada per la determinació de l'estat d'HER2/ERBB2 en la pràctica clínica. L'amplificació d'HER2 es valora a partir del número de senyals de còpia del gen HER2 i el número de senyals del centròmer del cromosoma 17 (CEP17) a través de la fluorescència⁽³⁴⁾. A diferència de la immunohistoquímica, l'estabilitat del ADN en la mostra parafinada permet un estudi més acurat i amb menys possibilitat de variacions en la preparació i fixació. Per altra banda però, es requereix més temps per a l'estudi i té un cost més elevat⁽²⁴⁾.

Altres tècniques menys utilitzades per conèixer l'estat d'amplificació del gen són la hibridació in situ cromogènica (CISH) o la hibridació in situ amb plata (SISH) que també utilitzen el teixit parafinat. L'anàlisi RQ-PCR i els perfils d'expressió del ARN basats en *microarrays* (RNA-EP) determinen l'expressió del ARN missatger d'HER2/ERBB2⁽²⁴⁾.

La combinació d'aquests marcadors permet l'assignació de casos individuals a categories específiques, antigament descrites com tumors RE positius (RE+/HER2-), tumors HER2 positius (RE-/HER2+), triples negatius (RE-/RP-/HER2-) i tumors triple positius (RE i RP+/HER2+), amb pronòstics i localització de la malaltia metastàtica diferents. Des d'un punt de vista pronòstic, els subtipus amb RE positius mostren la millor supervivència⁽³⁵⁾ amb predilecció per l'os en el cas d'aparició de metàstasis, els HER2 amb l'explosió dels nous tractaments diana han aconseguit un increment substancial de la supervivència⁽³⁶⁾ però continuen presentant un risc alt de metàstasis cerebrals. Els triples negatius (RH negatius i HER2 negatiu) són el grup més agressiu amb pitjor pronòstic⁽³⁷⁾ i apetència pels teixits tous i vísceres en l'afectació metastàtica⁽³⁸⁾. Globalment, un 70-80% dels carcinoma ductals infiltrants o no especials presenten RE positius i un 15% sobre expressen HER2, mentre que en el carcinoma lobular és típica la presència de RE i RP (90 i 60-70%) i rarament mostren sobre expressió o amplificació d'HER2, excepte en algun subtipus especial com el pleomòrfic⁽³⁹⁾.

El Ki 67 ha estat un biomarcador prometedori però alhora controvertit en el càncer de mama. Expressat en totes les fases del cicle cel·lular excepte G₀, l'antigen Ki67 és el marcador immunohistoquímic més comunament usat per valorar la proliferació cel·lular. La seva utilitat clínica ha estat reportada en l'adjuvència usant-lo com a marcador pronòstic i predictiu i també com a *endpoint* en els estudis de tractament sistèmic neoadjuvant⁽⁴⁰⁾. La controvèrsia però, existeix al voltant de l'avaluació rutinària en la pràctica clínica per la dificultat en la reproductibilitat, degut a la pobre precisió en les tècniques utilitzades entre laboratoris, l'ús de diferents mètodes per mesurar el Ki67 i diferents punts de tall per diferenciar tumors amb baixes o altes concentracions de Ki67, amb una més alta imprecisió en valors intermedis⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾. Un estudi multicèntric portat a terme pel *International Ki67 Working group* va concloure que una alta concordança interlaboratorial s'aconseguia utilitzant tincions centrals de les biòpsies amb agulla gruixuda quan els valors eren superiors o inferiors a les puntuacions intermèdies (p ex <10% o >20% de les tincions cel·lulars)⁽⁴³⁾. El grup europeu de marcadors tumorals (European Group on Tumour Markers, EGTM) conclou que tot i els problemes metodològics existents en la determinació del Ki67, pel seu clar valor clínic establert, la seva àmplia disponibilitat i baix cost, hauria de ser utilitzat en combinació amb els altres marcadors per determinar el pronòstic sobretot quan els valors són baixos o alts (p ex <10% o >25%)⁽⁴¹⁾.

Per la gran heterogeneïtat del càncer de mama en relació a les alteracions genètiques, els perfils d'expressió genòmica amb tecnologia basada en *microarrays* han permès establir noves classificacions proporcionant informació pronòstica i predictiva molt útil més enllà dels factors clínics clàssics⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾. Però la obtenció de la informació dels diferents subtipus en base a *microarrays* és habitualment inaccessible per la majoria dels pacients. A partir d'aquí, la conferència de St Gallen de 2013 va arribar al consens que

utilitzar la classificació basada en la immunohistoquímica definida pels RE, RP, HER2 i Ki67 seria molt més accessible i econòmica. D'aquesta manera, a part de diferenciar els subtipus HER2 positius (HER2+/RE-) i triples negatius (HER2-/RE-/RP-) també separava els subtipus hormonals en Luminal A-like i Luminal B-like en base a la nomenclatura utilitzada en la classificació de Perou ⁽⁴⁴⁾. Els Luminal A-like són tumors de baix grau, amb RH fortament positius, HER2 negatiu i una fracció de proliferació baixa. Els tumors Luminal B-like poden tenir una expressió variable de RE i RP, són d'alt grau i tenen una alta fracció de proliferació ⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾.

Subtipus intrínsec	Definició subrogada clínico-patològica	Notes
Luminal A	"Luminal A-like" RE i RP positius HER2 negatiu Ki67 baix	El punt de tall pels valors alts i baixos de Ki67 depèn del laboratori.
Luminal B	"Luminal B-like (HER2 negatiu)" RE positiu HER2 negatiu I algun d'aquests: Ki67 elevat RP negatiu o baix	El valor afegit del RP per distingir entre els subtipus "Luminal A-like" i "Luminal B-like" deriva d'un treball de Prat et al. on el punt de tall de $\geq 20\%$ en el RP és el que millor correspon al subtipus Luminal A ⁽⁴⁸⁾ .
	"Luminal B-like (HER2 positiu)" RE positius HER2 positiu Qualsevol Ki67 Qualsevol RP	
Sobre expressió d'ERBB2	"HER2 positiu (no luminal)" HER2 positiu RE i RP absents	
"Basal-like"	"Triple negatiu (ductal)" RE i RP absents HER2 negatiu	Existeix un 80% de superposició entre "triples negatius" i el subtipus intrínsec "basal-like"

Taula 2. Definicions subrogades dels subtipus intrínsecs de càncer de mama.

1.1.2.3. SUBTIPUS INTRÍNSECS DEL CÀNCER DE MAMA

Els factors clínics-patològics convencionals comentats prèviament son útils però insuficients per predir el pronòstic, pacients amb les mateixes característiques poden presentar una evolució clínica diferent i això fa necessari buscar noves eines que ajudin a desgranar la heterogeneïtat del càncer de mama. En aquest sentit estudis i investigadors en el camp dels perfils d'expressió gènica basats en tècniques de microarrays, han permès anàlisis simultanis del nivell d'expressió de milers de gens en mostres tumorals, aconseguint així informacions complementàries acceptables al criteri histopatològic per millorar l'estratificació dels pacients i la seva supervivència. El primer estudi de perfils d'expressió gènica reportat per Perou et al. ⁽⁴⁴⁾, analitzava 84 mostres mamàries amb diferents eines informàtiques construint un clúster jeràrquic de 1.753 gens amb diferents nivells d'expressió en les diferents mostres. El patró d'expressió d'aquests gens tendia a agrupar les mostres en dos grans subclústers (RE+ i RE-) indicant que l'estat dels RE era el principal discriminador de les signatures moleculars, però l'estudi va acabar demostrant que els

càncers de mama es podien classificar en quatre fenotips diferents a través del perfil d'expressió gènica⁽⁴⁹⁾. Els quatre subtipus moleculars descrits inicialment incloïen el Luminal, Normal-like, HER2 i Basal⁽⁴⁴⁾. Posteriorment Sorlie et al. va ampliar el número de mostres analitzades utilitzant un reduït número de gens definit com a "col·lecció intrínseca de gens" que podia classificar més acuradament els diferents grups de tumors i identificava un cinquè subtipus⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁰⁾. Aquesta classificació "intrínseca" es disgregava en base a l'expressió dels receptors hormonals i els gens que regulen. Com a mínim s'identifiquen dos subtipus de RH positius anomenats Luminal A i B i diferents subtipus caracteritzats per la baixa expressió de RH, l'HER2 enriquit (HER2 *enriched*, HER2-E) el subtipus Basal-like i un nou subtipus anomenat Claudin-low recentment identificat i que es caracteritza per la baixa o absent expressió de gens d'adhesió cel·lular incloent Claudin 3, 4 i 7 i E-caterines⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁰⁾. El subtipus Normal-like és probable que es tracti d'un producte artificial de la preparació de la mostra per un alt nivell de contaminació de teixit normal. Aquests perfils d'expressió s'han correlacionat clarament amb el comportament biològic del càncer de mama, mostrant que els tumors amb RE negatius tenen un pitjor pronòstic reduint la seva supervivència en comparació amb els tumors RE positius. Per altra banda, aquestes signatures han estat confirmades i validades demostrant una reproductibilitat similar en diverses cohorts de pacients, amb diferents plataformes d'*arrays* de gens i en línies cel·lulars tumorals⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾.

Els subtipus més freqüents de càncer de mama són els definits com a Luminals determinats per un patró d'expressió gènica que prové de l'epiteli luminal de la mama. Es caracteritzen per l'expressió del receptor d'èstrogen, progesterona i gens associats amb l'activació del RE com LIV1, TTF1 i Ciclina D1 així com de citoqueratines 8 i 18. N'existeixen com a mínim dos subtipus, Luminal A i B amb diferències remarcables⁽²⁴⁾. Així com els tumors Luminal A generalment tenen baixa inestabilitat genòmica amb alta expressió de GATA3, gens reguladors del RE incloent els RP, baixa expressió d'HER2 i de gens associats a la proliferació com Ki67, el subgrup Luminal B tendeixen a ser altament proliferatius, amb alta inestabilitat genòmica, poden ser HER2+ i mostren baixa expressió de RP i d'altres gens reguladors del RE⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁰⁾. Comparant-los amb altres subtipus, els tumors Luminals presenten una baixa freqüència de mutacions a TP53 (12% en Luminals A i 29% en Luminals B) però una alta freqüència de mutacions a PI3KCA (40%)⁽⁵²⁾. En estudis de perfils d'expressió basats en *arrays* el càncer de mama Luminal A representa un 30-40% dels tumors mentre que el Luminal B només un 20% amb un millor pronòstic pel primer⁽⁵³⁾⁽²⁴⁾.

Els tumors HER2 enriquits (HER2-*Enriched*) presenten elevada expressió de l'oncogen d'HER2 i altres gens que s'associen a la via activa d'HER2 i/o a l'amplicó d'HER2 a 17q12, com GRB7 o C35⁽⁵⁴⁾. Mostren baixa expressió del clúster de gens relacionats amb els receptors hormonals i també amb el clúster Basal però cal remarcar que no tots els tumors clínicament definits com HER2 positius estan inclosos a la categoria d'HER2-E, podem trobar per exemple que un 55% de tumors definits com HER2 positius tinguin RE positius i es classificarien com subtipus luminals/HER2+ i no HER2-E⁽⁵⁵⁾. Una altra característica important del càncer de mama HER2-E és l'alta expressió del clúster relacionat amb la proliferació amb un 75% de tumors d'alt grau i un 70% amb mutacions a p53. Una altra mutació somàtica relativament freqüent seria la de PI3KCA afectant un 39% dels casos⁽⁵²⁾. El subtipus HER2-E inclou només un 5-10% de tots els càncers de mama i amb la aparició del tractament dirigit antiHER2 el seu pronòstic ha millorat considerablement⁽²⁴⁾.

El subtipus Basal-like es caracteritza per la baixa expressió de receptors hormonals i gens relacionats amb el subtipus luminal i baixa expressió d'HER2, és per això que la majoria d'aquests tumors són englobats dins la categoria de "triples negatius". Cal dir però, que no tots els càncers de mama triple negatius (CMTN) són Basal-like ni tots els Basal-like són triples negatius⁽⁵⁶⁾. De fet, tot i que la majoria de CMTN són Basal-like (aproximadament un 80%), fins a un 25% dels càncers de mama Basal-like identificats per ex-

pressió gènica són positius per RE, RP o HER2 i per tant, quedarien fora de la categoria de triples negatius⁽⁵⁷⁾. Els intents d'aproximació amb la immunohistoquímica per definir el càncer de mama Basal-like no han aconseguit una gran acceptació per falta de marcadors immunohistoquímics que permetin classificar millor aquest subtipus. Si ens centrem en els subtipus Basal, aquests presenten una alta expressió de gens relacionats amb la proliferació així com una sèrie de gens habituals en les cèl·lules basals/mioepitelials normals de la mama, incloent les citoqueratines 5, 6, 14 i 17, P-cadherina, EGFR, c-Kit, Vimentina i $\alpha\beta$ -cristalina⁽²⁴⁾. Mostren alt grau histològic, índex mitòtic elevat, zones necròtiques centrals, infiltrat limfocitari, característiques medul·lars i àrees metaplàstiques⁽⁵⁸⁾. Presenten una baixa expressió de mutacions de PI3KCA (9%) però alta freqüència de pèrdua de PTEN (35%) i INPP4B (30%) i mutacions somàtiques a p53 (85%)⁽⁵²⁾. Una altra mutació important per la pràctica clínica en el càncer de mama Basal-like és la de BRCA amb una freqüència combinada d'un 20% de BRCA1 i 2 (mutacions somàtiques i germinals) en aquest subtipus de tumor⁽⁵²⁾. Els tipus de càncer que contribueixen a la disfunció de BRCA1, siguin esporàdics o hereditaris, presenten un fenotip triple negatiu amb subtipus Basal en un 57% dels casos aproximadament⁽⁵⁸⁾.

Tot i el desenvolupament dels perfils d'expressió gènica i la classificació d'aquests subtipus moleculars, la realitat és que el seu valor clínic addicional és limitat i cal generar altres biomarcadors més precisos així com noves eines pronòstiques i predictives de l'estat del pacient per permetre la transició d'un tractament generalitzat a un tractament individualitzat pel càncer de mama d'una forma més precisa i balancejada.

1.1.3. ESTADIFICACIÓ

La classificació per estadis, que agrupa als pacients en funció de l'extensió de la seva malaltia i pot estar basada en criteris clínics o patològics, va ser desenvolupada per entendre millor el comportament clínic de patologies específiques, determinar el pronòstic i permetre a professionals i pacients comparar l'evolució de grups similars de pacients. L'estadificació del càncer és determinat per l'AJCC (*American Joint Comitee on Cancer*) amb sis organitzacions fundadores. La vuitena edició d'aquest sistema de classificació es va fer efectiva al gener del 2018 i inclou canvis substancials ja que incorpora biomarcadors que modifiquen la classificació anatòmica del TNM per poder refinar la informació pronòstica i millorar la selecció del tractament sistèmic i, per tant, el resultat. En el cas del càncer de mama, la dificultat en la disponibilitat de l'obtenció de la classificació molecular basada en els perfils d'expressió gènica per molts professionals ha estat adaptada usant els marcadors clínics clàssics com els RE, RP, HER2 i Ki67 en la pràctica habitual per a millorar la precisió en l'estadificació⁽⁵⁹⁾.

El sistema d'estadificació pel càncer de mama s'aplica al carcinoma infiltrant i al carcinoma *in situ*, amb o sense microinvasió mentre que el carcinoma lobular *in situ* o la neoplàsia lobular no estan inclosos en aquesta classificació. Per les tres localitzacions (T, N, M), l'estadi clínic (c) es determina utilitzant la informació identificada prèvia a la cirurgia o al tractament neoadjuvant. L'estadi patològic (p) inclou la informació definida a la cirurgia. La classificació patològica post tractament (ypT) reflectirà l'extensió de la malaltia residual identificada.

La categoria T del tumor primari utilitza els mateixos criteris per la classificació clínica i la patològica i es basa en la mida del component invasiu (diàmetre més gran). La T clínica (cT) es pot determinar amb l'exploració física (més imprecís) o amb tècniques d'imatge (mamografia, ecografia i RMN) mentre que la patològica (pT) requereix l'avaluació microscòpica del tumor. El carcinoma micro-invasiu es defineix com un carcinoma invasiu amb focus que no superen el mil·límetre.

Les definicions clínica i patològica de la categoria N són diferents. La categorització clínica (cN) inclou ganglis detectats per estudis d'imatge, per exploració física o per un resultat histològic d'una presumible macro metàstasi utilitzant una punció-aspiració amb agulla fina (PAAF), biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) o biòpsia de gangli sentinella. Si l'axil·la és negativa per exploració física es designa com a cN0 sense requerir estudis d'imatge confirmatoris. Una vegada tenim l'assignació patològica de la T, es pot establir una classificació patològica de la N (pN), ja sigui amb la tècnica del gangli sentinella (designada com a sn) o amb el buidament ganglionar. La pN també ha d'incloure les dades clíniques (per exemple una adenopatia a cadena mamària interna identificada per imatge i la resecció d'una adenopatia axil·lar positiva). Les cèl·lules tumorals aïllades (ITC) són clústers de cèl·lules no superiors a 0.2mm en el seu diàmetre més llarg o cèl·lules aïllades amb mínima reacció estromal i es designen com pN0(i+). Les micrometàstasis (MM) es defineixen com dipòsits tumorals superiors a 0.2 mm però no més grans de 2 mm i es classifiquen com pN1mi.

L'afectació metastàtica a distància es valorarà amb la història clínica, l'exploració física i els estudis d'imatge. Si no es detecten metàstasis es designarà com a cM0 i en el cas que s'identifiqui malaltia a distància es designarà com a cM1. Es recomana sempre la confirmació patològica (pM) tot i que no sempre és possible per raons de seguretat o viabilitat⁽⁵⁹⁾.

Amb la idea d'incorporar una nova estadificació pronòstica a la ja implantada estadificació anatòmica, el comitè d'experts de la AJCC va proposar portar a terme anàlisis addicionals per avaluar el significat pronòstic dels factors biològics en càncer de mama usant la base de dades Nacional del càncer (*National Cancer Database*). L'estudi va definir combinacions de categories de TNM amb el grau i els RE, RP i HER2 assignant-se a agrupacions que van ser utilitzades per definir estadis pronòstics. L'única plataforma genòmica incorporada en aquesta 8a edició és l'Oncotype Dx per la seva evidència més robusta. L'ús d'aquesta taula aporta una marcada milloria en l'agrupació de pacients amb pronòstic similar. Si es compara amb l'estadi anatòmic, l'aplicació d'aquests grups pronòstics assigna un 41% dels casos a diferents estadis amb millor o pitjor pronòstic⁽⁵⁹⁾.

Taules 3. Definicions de la AJCC TNM:

Categoria T	Criteri T
Tx	No es pot avaluar el tumor primari
T0	No evidència de tumor primari
Tis (DCIS) Tis (Paget)	Carcinoma ductal "in situ" Malaltia de Paget al mugró NO associada a carcinoma invasiu i/o carcinoma "in situ" en el parènquima subjacent.
T1 T1mi T1a T1b T1c	Tumor ≤20 mm en l'extensió més gran Tumor ≤1 mm en l'extensió més gran Tumor >1 mm però ≤5 mm en l'extensió més gran Tumor >5 mm però ≤10 mm en l'extensió més gran Tumor >10 mm però ≤20 mm en l'extensió més gran
T2	Tumor >20 mm però ≤50 mm en l'extensió més gran
T3	Tumor >50 mm en la dimensió més gran
T4 T4a T4b T4c T4d	Tumor de qualsevol mida amb extensió directa a la paret costal i/o la pell (ulceració o nòduls macroscòpics) Extensió a la paret costal amb invasió d'aquesta Ulceració i/o nòduls satèl·lits macroscòpics ipsilaterals i/o edema de la pell que no compleix els criteris de carcinoma inflamatori Estan presents T4a i T4b Carcinoma inflamatori

Taula 3.1. Definició del Tumor Primari (clínica i patològica)

Categoria cN	Criteri cN
cNx	No es poden avaluar els ganglis
cN0	No afectació ganglionar regional (per imatge o exploració física)
cN1 cNmi	Metàstasis en ganglis axil·lars mòbils de nivell I, II Micrometastàsis (aproximadament 200 cèl·lules, > 0.2 mm però ≤2 mm)
cN2 cN2a cN2b	Metàstasis ganglionars a nivell I, II axil·lars clínicament fixades o adherides; o en ganglis de la mamària interna ipsolaterals en absència d'afectació axil·lar Metàstasis ganglionars a nivell I, II axil·lars clínicament fixades o adherides entre elles o a altres estructures Metàstasis en ganglis de la mamària interna ipsolaterals en absència d'afectació axil·lar
cN3 cN3a cN3b cN3c	Metàstasis en ganglis infraclaviculars (Nivell III axil·lar) amb o sense afectació axil·lar a nivell I i II ó ganglis a mamària interna ipsolateral amb afectació axil·lar a nivell I i II ó metàstasis a ganglis supraclaviculars ipsolateral amb o sense afectació axil·lar o de mamària interna. Metàstasis en ganglis infraclaviculars ipsolaterals Metàstasis en ganglis de la mamària interna ipsolaterals i axil·lars Metàstasis en ganglis supraclaviculars ipsolaterals

Taula 3.2. Definició dels Ganglis Limfàtics Regionals (clínica)

Categoria pN	Criteri pN
pNx	No es poden avaluar els ganglis (no extirpats per estudi histològic o prèviament extirpats)
pN0 pN0 (i+) pN0 (mol+)	No afectació ganglionar o ITC únicament ITC únicament (clústers de cèl·lules tumorals ≤0.2 mm en ganglis regionals) Resultats positius moleculars per RT-PCR, no detecció d'ITC
pN1 pN1mi pN1a pN1b pN1c	Micrometastàsis; o metàstasis en 1-3 ganglis axil·lars; i/o ganglis a mamària interna clínicament negatius amb micro o macrometastàsis per biòpsia de gangli sentinella Micrometastàsis (aproximadament 200 cèl·lules, > 0.2 mm però ≤2 mm) Metàstasis en 1-3 ganglis axil·lars i com a mínim un d'ells >2 mm Metàstasis en gangli sentinella de mamària interna ipsolateral excloent ITCs pN1a i pN1b combinats
pN2 pN2a pN2b	Metàstasis en 4-9 ganglis axil·lars o ganglis de la mamària interna ipsolaterals positius per imatge en absència d'afectació axil·lar Metàstasis en 4-9 ganglis axil·lars (com a mínim un dipòsit tumoral >2 mm) Metàstasis clínicament detectades en ganglis de la mamària interna ipsolaterals amb o sense confirmació microscòpica en absència d'afectació axil·lar patològica.
pN3 pN3a pN3b pN3c	Metàstasis en 10 o més ganglis axil·lars ó infraclaviculars (Nivell III axil·lar) ó ganglis a mamària interna ipsolateral per imatge amb 1 o més ganglis axil·lars a nivell I i II ó més de 3 ganglis axil·lars i micro o macrometastàsis en la biòpsia del gangli sentinella amb ganglis negatius clínicament a nivell de la mamària interna ipsolateral ó metàstasis a ganglis supraclaviculars ipsolaterals Metàstasis en 10 o més ganglis axil·lars (com a mínim un dipòsit tumoral >2 mm) ó a ganglis infraclaviculars ipsolaterals (Nivell III axil·lar) pN1a o pN2a amb presència de cN2b (mamària interna positiva per imatge); ó pN2a amb presència de pN1b Metàstasis en ganglis supraclaviculars ipsolaterals

Taula 3.3. Definició dels Ganglis Limfàtics Regionals (patològica)

Categoria M	Criteri M
M0 cM0 (i+)	No evidència clínica o radiològica de metàstasis a distància No evidència clínica o radiològica de metàstasis a distància en presència de cèl·lules tumorals o dipòsits no superiors a 0.2 mm detectats microscòpicament o per tècniques moleculars a sang perifèrica, moll d'ós o teixit ganglionar no regional en pacients sense símptomes o signes de malaltia metastàtica.
M1	Metàstasis a distància detectades clínicament o per probes d'imatge (cM) i/o confirmades histològicament i >0.2 mm (pM)

Taula 3.4. Definició de les Metàstasis a Distància

T	N	M	Estadi
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0	IB IB
T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0	IIA IIA IIA
T2 T3	N1 N0	M0 M0	IIB IIB
T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0	IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA
T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0	IIIB IIIB IIIB
Qualsevol T	N3	M0	IIIC
Qualsevol T	Qualsevol N	M1	IV

Taula 4. Estadis anatòmics després de cirurgia com a tractament inicial per la AJCC

			ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
T0N1mi T1N1mi		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
T0N1 T1N1 T2N0		G1	IA	IA	IB	IB	IIA	IB	IB	IIA	IIA
		G2	IA	IA	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IA	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N1 T3N0		G1	IA	IA	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB
		G2	IB	IB	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB
		G3	IB	IIA	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB	IIIA	IIB
T0N2 T1N2 T2N2 T3N1 T3N2		G1	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G2	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB	IIIA
		G3	IIA	IIB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIC	IIIA
T4N0 T4N1 T4N2 AnyN3		G1	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G2	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC	IIIB
		G3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC	IIIB
Any	M1	Any	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV

Taula 5. Estadis pronòstics patològics després de cirurgia com a tractament inicial per la AJCC

1.1.4. FACTORS PRONÒSTICS I PREDICTIUS

Un marcador pronòstic aporta informació del potencial biològic i el curs clínic d'un càncer de mama independentment del tractament. En la història natural d'un cas individual pot permetre valorar la necessitat de tractament sistèmic adjuvant però no informarà de quin règim de tractament podria ser el més efectiu. Un factor predictiu en canvi, informa de la probabilitat de resposta del càncer de mama a tractaments específics.

Són nombrosos els biomarcadors potencials en càncer de mama que han estat citats i caracteritzats en les últimes dècades, però la seva fiabilitat i utilitat clínica han estat posades en dubte per deficiències en les tècniques i mètodes de mesura, la qualitat de l'evidència per recolzar el factor pronòstic com a biomarcador potencial i errors en el disseny i les cohorts de pacients estudiades dels assaigs clínics per controlar les variables de confusió. Es considera, per tant, que un factor pronòstic o predictiu ha de tenir utilitat clínica i ha de ser detectable i reproduïble per diferents laboratoris a un cost raonable, aportant resultats de forma ràpida per permetre una decisió clínica. Ha de quedar clarament definit si es tracta d'un factor pronòstic o predictiu i els valors donats, ja siguin continus o categòrics, han d'estar realment associats a l'evolució dels pacients que, des de la seva perspectiva, han de considerar importants i significatives les diferències esperades en els resultats. Finalment, un factor pronòstic o predictiu útil ha de proporcionar informació sobre la que es pugui basar una elecció entre les opcions de tractament disponibles ⁽²⁴⁾.

1.1.4.1. FACTORS PRONÒSTICS

L'edat és un clar factor pronòstic clínic. Diferents metaanàlisis així com anàlisis agrupats de la SEER o EORTC demostren que les pacients de menys de 35-40 anys diagnosticades de càncer de mama tenen pitjor pronòstic sobretot en risc de recurrències respecte aquelles pacients premenopàusiques més grans o amb més de 50 anys ⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾. Si bé és cert que la quimioteràpia és especialment efectiva en dones premenopàusi-

ques, aquelles de menys de 35 anys amb càncer de mama hormonosensible i tractament amb quimioteràpia presenten un risc significativament superior de recaiguda que pacients més grans amb una malaltia equivalent. L'estat menopàusic en canvi, és un factor pronòstic que ve relacionat amb l'edat. La raça afro-americana ha demostrat tenir una pitjor supervivència independentment de l'estadi envers la caucàsica tot i que les dones afroamericanes presenten més tumors d'alt grau i triples negatius en edats joves ⁽²⁴⁾. Diferents estudis observacionals demostren que l'obesitat tan en dones pre com post menopàusiques amb càncer de mama augmenta el risc de mort per altres causes i per càncer de mama específica, però l'evidència és encara dèbil en assaigs clínics ⁽⁶²⁾.

Tan la mida del tumor primari com la categorització de la T en l'estadificació es relacionen amb la supervivència així com amb la probabilitat d'afectació ganglionar. L'estat dels ganglis regionals és la variable pronòstica clinicopatològica més potent en càncer de mama amb un descens progressiu de supervivència lliure de malaltia i global a mesura que augmenten el número de ganglis afectats ⁽²⁴⁾⁽⁶³⁾. Existeixen però, discrepàncies significatives quan s'avalua el pronòstic i significat biològic de les cèl·lules tumorals aïllades i micrometàstasis a ganglis regionals. Alguns estudis no mostren associació amb el pronòstic mentre que d'altres reporten que tan les ITC com les MM son factors adversos amb una reducció de la supervivència lliure de malaltia, més evident en el grup de les MM. Tot i així, el tractament hormonal, la radioteràpia i/o quimioteràpia, compensen aquest detriment. Basant-se amb les dades disponibles, les diferents guies clíniques aconsellen ometre el buidament en els casos de petit volum de malaltia ganglionar, però hem de tenir en compte que quan es detecta pN0(i+) al gangli sentinella la taxa d'afectació no sentinella és del 4.9-16% i en pN1mi és discretament superior anant del 0 al 27% en els diferents estudis ⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾.

Un altre factor pronòstic advers associat als ganglis regionals és l'afectació extracapsular que s'associa amb un augment del número de ganglis axil·lars positius i en una metaanàlisi recent amb augment de la recurrència i mortalitat quan s'objectiva en el gangli sentinella ⁽²⁴⁾⁽⁶⁶⁾.

El grau histològic, calculat amb el sistema actual d'Elston i Ellis, mostra una clara correlació pronòstica ja en estudis inicials, amb augment d'afectació metastàtica a distància i pitjor supervivència en pacients amb tumors d'alt grau, independentment de l'afectació ganglionar i la mida tumoral ⁽²⁷⁾. Resultats de diferents estudis també suggereixen que el grau histològic s'associa a la resposta a la quimioteràpia essent millor en aquelles pacients que tenen tumors amb graus més alts ⁽⁶⁷⁾.

Alguns tipus histològics de càncer de mama s'associen a evolucions clíniques més favorables, subtipus especials com el carcinoma tubular, cirriforme, mucinós o adenoide quístic han mostrat constantment un excel·lent pronòstic ⁽²⁴⁾.

La presència d'èmbols tumorals en els espais limfovasculars ha demostrat ser un important i independent factor pronòstic en nombrosos estudis en detriment de la supervivència, sobretot en pacients d'alt risc ⁽²⁴⁾ ⁽⁶⁸⁾. També en estudis més antics, la invasió limfàtica vascular va ser l'únic factor clínic o patològic associat amb afectació ganglionar en tumors ≤ 1 cm ⁽⁶⁹⁾. La invasió perineural és un fenomen sovint associat a la invasió limfàtica vascular però no ha demostrat ser un factor pronòstic independent.

L'extensió del carcinoma ductal "in situ" o carcinoma intraductal (CID) associada al càncer invasiu ha estat estudiada com a potencial factor pronòstic. Tot i que és important considerar-la en el maneig local dels pacients tractats amb cirurgia conservadora pel risc associat de recurrència locoregional quan l'estat dels marges és desconegut, no ha mostrat relació amb el risc de metàstasis o supervivència ⁽²⁴⁾.

L'augment de la concentració de limfòcits infiltrants de tumor (TILs) es considera ja un factor pronòstic favorable, però la correlació entre diferents sub poblacions de TILs i l'evolució clínica observada encara es

caracteritza per cert grau de controvèrsia⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾. En qualsevol cas, el 75% de TILs són cèl·lules T i d'aquestes els limfòcits CD8+ representen habitualment la proporció més elevada a nivell de les lesions mamàries, essent els que millor es correlacionen amb un augment de la supervivència. L'augment de l'infiltrat limfocitari mostra una clara relació amb la supervivència en càncer de mama HER2 positiu i CMTN, tenint en compte que són els subtipus que presenten un més alt nivell de TILs totals, però per altra banda sembla ser un factor pronòstic advers en càncer de mama luminal HER2 negatiu⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾.

Tot i que els RE són utilitzats de forma rutinària com a factor predictiu, és també un factor pronòstic favorable. En estudis històrics, les pacients amb tumors RE positius que no havien rebut tractament sistèmic després de la cirurgia, tenien taxes de recurrència als 5 anys un 5-10% inferiors a aquelles amb tumors RE negatius. Tot i així, es considera una variable depenent del temps, mantenint una mortalitat del 2% per any durant un llarg període de temps⁽⁷⁵⁾. La positivitat del receptor d'estrògens per sé, s'associa a lesions més indolents, de lent creixement i menys potencial metastàtic. Sol aparèixer més freqüentment en gent gran, amb tumors ben diferenciats i menys mutacions associades. El valor dels RP com a factor pronòstic en absència de tractament hormonal és més debatut, amb resultats contradictoris en els diferents estudis⁽²⁴⁾.

L'amplificació o sobre expressió d'HER2 està present en un 15-30% dels casos diagnosticats de càncer de mama i és un indicador independent de mal pronòstic, ja demostrat en estudis antics en pacients no tractats⁽⁷⁶⁾. Degut a la variabilitat en les tècniques d'immunohistoquímica i als sistemes de classificació usats, la base per recolzar la immunohistoquímica d'HER2 com a determinant del pronòstic del càncer de mama és més feble. En canvi, l'evidència de l'amplificació del gen com a factor pronòstic desfavorable és més consistent, incloent-hi la població amb ganglis negatius⁽⁷⁷⁾.

La proliferació cel·lular, considerada també un factor pronòstic, ha estat avaluada amb diferents metodologies, essent el valor de Ki67 per immunohistoquímica el mètode actual més comú. Diversos estudis i meta-anàlisis confirmen el seu valor pronòstic. En una revisió de 71 estudis, Ki67 es considera un factor pronòstic independent en la anàlisi multivariant de supervivència lliure de malaltia de 7 treballs, però pronòstic en supervivència global només en un d'ells, utilitzant els criteris REMARK i amb un nivell d'evidència IB⁽⁷⁸⁾. En alguns casos però, els resultats són controvertits perquè inclouen una població heterogènia, són retrospectius i utilitzen tècniques diferents per determinar el Ki67 amb diferents punts de tall⁽⁷⁵⁾. Tot i els problemes metodològics que existeixen en la seva determinació, Ki67 s'hauria d'utilitzar en combinació amb els altres factors pronòstics establerts, sobretot quan els valors són baixos o alts⁽⁴¹⁾.

L'activador del plasminogen de la uroquinasa (uPA) i l'inhibidor de l'activador del plasminogen 1 (PAI-1) són un biomarcador pronòstic àmpliament validat. En congruència amb la seva habilitat per promoure la progressió tumoral, diferents estudis retrospectius i prospectius han demostrat que altes concentracions de les proteïnes uPA i PAI-1 es correlacionen amb un pronòstic desfavorable en pacients amb nous diagnòstics de càncer de mama, augmentant entre 2 i 8 vegades més el risc de recurrència i mort. La seva validació com a potent biomarcador pronòstic s'ha fet en dos estudis independents (un estudi prospectiu aleatoritzat i una anàlisi agrupada extensa) en pacients amb càncer de mama i ganglis negatius utilitzant la tècnica d'ELISA per a la seva determinació amb àmplies seccions de tumor fresc o congelat, limitació pel seu ús habitual ja que, quan es determina per immunohistoquímica o PCR, no s'ha demostrat el seu valor pronòstic⁽⁷⁷⁾⁽⁴¹⁾.

1.1.4.2 FACTORS PREDICTIUS

Els dos factors predictius per excel·lència són l'estat dels receptors hormonals i l'HER2.

Estudis pioners ja als anys 70 demostraven que l'estat dels RE podia ser utilitzat com a predictor de resposta al tractament endocrí en càncer de mama avançat. Estudis posteriors van confirmar aquestes observaci-

ons inicials, demostrant que un 50-60% dels pacients amb RE positius mostraven respostes objectives a la primera línia hormonal versus només el 5-10% de respostes en tumors RE negatius (probablement falsos negatius) i posterior benefici també en segones i subseqüents línies ⁽²⁴⁾. El tractament hormonal inclou tamoxifè, inhibidors de l'aromatasa, ablació ovàrica i inhibidors irreversibles dels RE, i s'utilitza tan per la prevenció de noves neoplàsies i recurrències a distància en malaltia precoç, com pel tractament de la malaltia metastàtica. Múltiples assaigs clínics han demostrat també que l'augment dels nivells de RE i RP s'associen a una millor resposta, temps més llarg a la fallida del tractament i supervivència més elevada ⁽⁷⁹⁾. Tot i que els RE i RP estan correlacionats, el RP sembla aportar informació independent del RE amb taxes de resposta un terç superiors en pacients amb els dos receptors positius en comparació amb aquells que tenen RE positius i RP negatius ⁽²⁴⁾.

La sobre expressió d'HER2 té un valor predictiu per a qualsevol teràpia diana antiHER2 en tots els escenaris de la malaltia. En el càncer de mama metastàtic, amb l'addició de trastuzumab a la quimioteràpia (primer anticòs desenvolupat) s'aconseguia un temps més llarg a la progressió, un augment de respostes objectives i un augment de supervivència de forma significativa ⁽⁸⁰⁾. Més tard, importants assaigs clínics aleatoritzats i metaanàlisis van confirmar l'eficàcia del tractament de trastuzumab adjuvant en càncer de mama HER2 positiu ⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾ i també en la neoadjuvència, on augmenta de forma significativa la taxa de respostes completes patològiques, objectiu subrogat de supervivència ⁽⁸³⁾. Nous fàrmacs antiHER2 en forma d'anticòsos (pertuzumab), petites molècules inhibidores de tirosina quinasa (lapatinib i tucatinib), o conjugats anticòs-quimioteràpia (trastuzumab-deruxtecan, trastuzumab-emtansina), han estat aprovats pel tractament del càncer de mama metastàtic antiHER2, ampliant així el ventall de possibilitats terapèutiques per aquest subtipus de malaltia ⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾⁽⁸⁹⁾.

1.1.5. DIAGNÒSTIC

El diagnòstic del càncer de mama es basa en l'exploració física, en combinació amb les tècniques d'imatge i la confirmació histològica. Cal recollir també una bona història clínica que inclogui l'estat menopàusic de la pacient i la seva història familiar en relació a altres neoplàsies, entre elles el càncer de mama i ovari. L'estudi radiològic comprèn una mamografia i una ecografia de mama i ganglis regionals. Tal i com es planteja en les diferents guies clíniques, la RMN (ressonància magnètica nuclear) de mama no es considera una tècnica rutinària a realitzar d'entrada per la seva alta taxa de falsos positius i el risc d'augmentar el número de mastectomies ⁽⁹⁰⁾. S'aconsella però, en determinades situacions com: càncer de mama familiar associat a mutacions de BRCA, càncer lobular, mames denses, sospita de multifocalitat/multicentricitat, discrepàncies importants entre la imatge convencional i l'exploració física o en cas d'afectació ganglionar amb primari ocult a mama, malaltia de Paget al mugró i prèvia al tractament neoadjuvant i per monitoritzar-ne la resposta ⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾.

Per a l'inici de qualsevol tractament és indispensable el diagnòstic patològic del tumor primari basat en una biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) preferiblement, guiada per ecografia o estereotàxia. És recomanable obtenir com a mínim 2 o 3 cilindres i en cas de multicentricitat o multifocalitat totes les lesions han de ser biopsiades, sobretot quan impliquen un canvi de tractament. En l'estudi de les adenopaties, es recomana una punció aspiració amb agulla fina (PAAF) com a mínim, o BAG d'aquelles que siguin sospitoses, amb col·locació de marcador per tenir-les localitzades. La biòpsia excisional no és necessària d'entrada.

L'informe patològic hauria d'incloure la presència o absència de carcinoma ductal "in situ" (DCIS), el tipus histològic, el grau i l'estat dels receptors d'estrògens i de progesterona i d'expressió d'HER2. El marcador de proliferació de Ki67 aporta informació important però cal recordar la seva dificultat en la reproductibilitat sobretot en valors intermedis ⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾.

Rutinàriament es realitza també una analítica bàsica prèvia a la cirurgia o tractament sistèmic però no ha demostrat millorar la detecció de la malaltia metastàtica oculta. En estadis III o davant la presència de signes o símptomes clínics o valors de laboratori que suggereixen la presència de metàstasis, s'aconsella un estudi d'extensió amb TC (tomografia computeritzada) tòrax, estudi abdominal (TC, ecografia o RMN) i gammagrafia òssia. L'ús de la PET (tomografia per emissió de positrons)-TC es podria limitar a casos en què les tècniques convencionals són no concloents o equívokes o en casos de càncer de mama localment avançat⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾. L'avaluació de la funció cardíaca amb ecocardiografia o MUGA és indispensable quan s'utilitzen tractaments cardiotòxics com antraciclins o trastuzumab⁽⁹⁶⁾.

1.1.6. TRACTAMENT

La complexitat del tractament del càncer de mama en estadis inicials rau en la necessària integració de teràpies locals (cirurgia i radioteràpia (RT)), tractaments sistèmics (quimioteràpia (QT), tractament hormonal (HT) i teràpies diana moleculars) i les mesures de suport, pautats en diferent seqüència. L'ús dels marcadors predictius (RE, RP, HER2 i Ki67) i les plataformes genòmiques ja comentats prèviament, aporten informació necessària per a l'elecció del millor tractament.

1.1.6.1. CIRURGIA

La cirurgia conservadora és la tècnica d'elecció en la majoria de càncers de mama en estadis inicials, I i II. Juntament amb la radioteràpia, ha demostrat ser equivalent en termes de supervivència a la mastectomia. Fins i tot estudis recents mostren augment de la supervivència i reducció de les complicacions postquirúrgiques després de la tumorectomia⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾. Preservar la mama però, no sempre és possible. Si no és possible deixar marges quirúrgics negatius (absència de tinta o CDIS als marges) amb una exèresis completa de la malaltia, en cas de malaltia multicèntrica, si el resultat cosmètic no és satisfactori o la radioteràpia està contraindicada, és preferible realitzar una mastectomia. Cal recordar que els mètodes oncoplàstics cada vegada més utilitzats, permeten millorar els resultats cosmètics utilitzant tècniques de desplaçament del teixit⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾.

La mastectomia és la tècnica quirúrgica d'elecció quan la cirurgia conservadora està contraindicada o la pacient decideix aquest tipus d'intervenció. La mastectomia contra lateral com a profilaxis no està indicada en la majoria de les pacients excepte en les portadores de mutació de BRCA1 o 2, on amb un aconsellament genètic es valora el risc-benefici de la intervenció⁽⁹¹⁾.

L'afectació dels ganglis regionals és un dels factors pronòstics més robustos a llarg termini en el càncer de mama precoç. L'objectiu principal de la cirurgia axil·lar és l'estadificació per decidir el tipus de tractament més adient, però tan la millora en el control local com el benefici en supervivència que se'n pugui derivar són objectius a tenir en compte. El buidament ganglionar axil·lar (tècnica utilitzada fins inicis del segle XXI) s'associa a limfedema de l'extremitat superior en més del 25% dels casos sotmesos a aquesta cirurgia i arriba fins al 40% quan s'hi afegeix la radioteràpia a nivell axil·lar. L'ús de la biòpsia selectiva del gangli sentinella (BSGS) disminueix la rigidesa a espatlla i la tumefacció de l'extremitat i és la tècnica d'elecció quan l'axil·la és clínicament negativa, després de demostrar en diferents estudis aleatoritzats i metaanàlisis una alta taxa d'identificació (més del 97%), escassos falsos negatius (4-16%) i baix número de recurrències axil·lars⁽²⁴⁾. Quan l'axil·la és clínicament positiva, s'ha de procedir a la confirmació patològica amb PAAF o biòpsia guiada per ecografia. Un cop confirmada l'afectació ganglionar axil·lar de forma preoperatòria o amb una BSGS positiva, es procedeix al buidament. Cal tenir en compte però, que en pacients amb T1-T2N0, menys de tres ganglis positius després de la BSGS i que requeriran una cirurgia conservadora i radioteràpia posterior, es pot obviar el buidament arran dels resultats de l'estudi ACOSOG Z011, que no mostren diferències

en la supervivència lliure de malaltia i supervivència global sense el buidament, sempre i quan hi hagi un tractament postquirúrgic sistèmic adequat⁽⁹⁹⁾. També l'estudi IBCSG23-01 demostra que les pacients amb tumors T1-T2 amb axil·la clínicament positiva i, com a mínim una micrometàstasi ganglionar en la BSGS, no requeriran buidament per la manca de benefici en supervivència lliure de malaltia i supervivència global⁽¹⁰⁰⁾. Una altra alternativa al buidament ganglionar és la radioteràpia axil·lar. L'estudi AMAROS que compara la radioteràpia a nivell d'axil·la versus el buidament en pacients amb T1-T2, axil·la clínicament negativa i sotmeses a mastectomia o cirurgia conservadora amb la BSGS positiva, no observa diferències en la recurrència axil·lar⁽¹⁰¹⁾.

1.1.6.2. RADIOTERÀPIA ADJUVANT

La radioteràpia completa postoperatòria (*Whole-breast RT*, WBRT) ha estat àmpliament acceptada com un tractament estàndard en la pràctica clínica per dones diagnosticades d'un càncer de mama precoç, en les que es practica una cirurgia conservadora. La WBRT redueix un 15% el risc als 10 anys de la primera recurrència local i a distància i un 4% el risc de mortalitat per càncer de mama als 15 anys⁽¹⁰²⁾. L'administració addicional d'un *boost* o dosi de reforç (amb fotons, electrons o braquiteràpia) afegeix un 50% de reducció del risc relatiu de recaiguda a la mama, i per això està indicat en pacients amb factors de risc desfavorables per al control local com edat <60 anys, GHIII o afectació focal del marge de resecció no ampliat⁽¹⁰³⁾. La dosi administrada tradicionalment a nivell local i regional era de 45-50 Gy amb el *boost* de 10-16 Gy. Avui en dia, esquemes més curts d'hipofraccionament amb dosis de 42,5 Gy han demostrat ser equivalents en termes de recaiguda local i locoregional, supervivència, tolerància aguda i resultat cosmètic⁽¹⁰⁴⁾.

La reducció del risc de recurrència locoregional i a distància i la millora en la supervivència lliure de malaltia observats en estudis com el MA.20 o EORTC 22922/10925, confirmen la importància de la RT regional nodal després de la tumorectomia si existeixen metàstasis axil·lars⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾. Tot i el baix risc de recaigudes ganglionars a nivell axil·lar i de la cadena de la mamària interna, les diferents guies clíniques aconsellen la irradiació regional en pacients amb ganglis positius i buidament ganglionar axil·lar⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾. La controvèrsia rau en quines són les àrees a irradiar. La majoria d'estudis que han demostrat el benefici de la irradiació regional nodal inclouen els nivells I-III axil·lars, zona supraclavicular i mamària interna⁽¹⁰⁷⁾. Pel que fa a la zona supraclavicular, la Societat Europea d'Oncologia Radioterapèutica (ESTRO) i d'Oncologia Mèdica (ESMO) aconsellen incloure només la zona de l'arc subclavicular i la base de la vena jugular⁽¹⁰⁸⁾. Després d'un buidament però, només cal irradiar l'axil·la si queda malaltia residual o existeixen altres factors de risc com l'extensió extracapsular o una afectació de més del 50% dels ganglis. En pacients amb tumors T1-2 i cN0 amb gangli sentinella positiu, la irradiació d'àrees ganglionars és una alternativa al buidament per reduir la morbiditat, sense mostrar diferències en supervivència⁽¹⁰¹⁾.

La radioteràpia post mastectomia (RTPM) sobre paret i àrees ganglionars en pacients amb ganglis positius redueix en un 10% als 10 anys la recurrència locoregional i a distància i la mortalitat per càncer de mama en un 8% als 20 anys, independentment del número de ganglis afectats i l'administració de tractament adjuvant⁽¹⁰⁹⁾. Està recomanada, per tant, en pacients d'alt risc incloent aquells amb afectació de marges o cT3/cT4⁽¹¹⁰⁾.

1.1.6.3. TRACTAMENT SISTÈMIC ADJUVANT

La decisió del tractament adjuvant sistèmic es basa en el risc de recaiguda individual, la sensibilitat als diferents tipus de tractament i el benefici potencial del seu ús. La decisió final hauria de tenir en compte la possible toxicitat a curt i llarg termini, l'edat biològica, l'estat de salut, comorbiditats i preferències de la pacient.

1.1.6.3.1. Quimioteràpia adjuvant

Un cop demostrada que la quimioteràpia adjuvant reduïa significativament el risc de recurrència i augmentava la supervivència global en les pacients amb càncer de mama en el primer estudi de Bonadonna et al. al 1975, nombrosos treballs han intentat establir la millor dosi i esquema de tractament ⁽¹¹¹⁾. Els estudis inicials d'una poliquimioteràpia basada en antraciclina mostraven una reducció estadísticament significativa de l'11% del risc de recaiguda i un 16% d'augment de supervivència global comparats amb el regim CMF estàndard (ciclofosfamida, metotrexat i fluoruracil) d'aquell moment ⁽¹¹²⁾. Però els efectes adversos a llarg termini observats amb les antraciclina com la mielodisplàsia, cardiomiopatia o leucèmies, van obligar a buscar règims alternatius que aconseguissin el mateix benefici sense antraciclina. L'estudi de Jones et al. demostrava, amb un seguiment de 5,5 anys, que docetaxel i ciclofosfamida eren superiors a doxorubicina i ciclofosfamida en termes de supervivència lliure de malaltia però no de supervivència global ⁽¹¹³⁾.

Tot i així, el risc de recaiguda continua essent significatiu amb aquests esquemes, especialment en aquells tumors amb més agressivitat, obligant a buscar estratègies per millorar els resultats com les combinacions amb taxans o la modificació de les dosis i esquemes. L'actualització de les dades del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) del 2012 incloïa règims amb taxans i demostrava que afegir quatre cicles de taxans a un règim basat en antraciclina a dosis fixes aconseguia millorar la recurrència (RR 0,84), mortalitat per càncer de mama (RR 0,86) i supervivència global (RR 0,86) ⁽¹¹²⁾. És per això que la quimioteràpia adjuvant amb antraciclina i taxans ha passat a ser el tractament estàndard pel càncer de mama precoç, tenint en compte però, factors de risc com l'edat, l'afectació ganglionar o l'estat dels receptors hormonals. En tumors amb RH positius i N0/1 l'esquema TC x 6 s'ha plantejat com una alternativa per obviar les antraciclina basant-se en un metaanàlisi recent de més de 12.000 pacients i 7 estudis ⁽¹¹⁴⁾. Però dades més recents d'una altra metaanàlisi del EBCTCG mostren una reducció de la recurrència i de la mortalitat per càncer de mama amb règims que contenen antraciclina i taxans versus aquells sense antraciclina, sobretot quan s'administren de forma concomitant i independentment dels RH i l'afectació ganglionar ⁽¹¹⁵⁾. A l'altre extrem, en neoplàsies més agressives amb més afectació ganglionar i edats joves, l'increment en la intensitat de dosis de la QT adjuvant amb antraciclina i taxans ja sigui escurçant l'interval entre cicles o amb una administració seqüencial i dosi plena de cada un dels agents, aconsegueix reduir el risc de recurrència (28.0% versus 31.4%, HR 0,86) i mort per càncer de mama (18.9% versus 21.3%, HR 0,87) als 10 anys ⁽¹¹⁶⁾.

1.1.6.3.2 Hormonoteràpia

El tamoxifè és un modulador selectiu del receptor d'estrògens (SERM) amb la capacitat d'inhibir el creixement cel·lular. Nombrosos estudis realitzats des de finals dels anys 70 i inclosos en la metaanàlisi de l'EBCTCG del 2011 constaten el seu benefici en supervivència quan s'administra per un període de 5 anys. No només s'evidencia una reducció de les taxes de recurrència durant els primers 10 anys (RR 0,53) sinó també una reducció en la mortalitat per càncer de mama durant els primers 15 anys (RR 0,71) i en la mortalitat global (24 versus 33% als 15 anys). Tot i incorporar tumors amb RH negatius, el benefici es demostra en pacients amb RH positius, pre i post menopàusiques i amb o sense afectació ganglionar ⁽¹¹⁷⁾.

Els inhibidors de l'aromatasa (IA) bloquegen la síntesi d'estrògens en teixits que contenen l'enzim com el tumor, el greix, múscul o el cervell. Estan indicats en pacients post menopàusiques pel risc d'augment dels nivells de FSH i LH amb la conseqüent estimulació ovàrica en premenopàusiques. Diferents estudis fase III randomitzats amb un nombre important de pacients han incorporat els IA al tractament hormonal adjuvant del càncer de mama, ja sigui des de l'inici i durant 5 anys, amb seqüència curta de 2-3 anys de tamoxifè

i 2-3 anys d'inhibidors o usant-los com a tractament d'extensió després de 5 anys de tractament hormonal previ. La metaanàlisi de la EBCTCG inclou 9 estudis amb més de 30.000 pacients aleatoritzades entre IA i tamoxifè com a part del tractament hormonal adjuvant durant 5 anys⁽¹¹⁸⁾. La substitució de tamoxifè per inhibidors ja sigui des de l'inici o després de 2-3 anys de tractament amb tamoxifè, aconsegueix una reducció del risc de recurrència incloent la contra lateral i a distància així com de la mortalitat per càncer de mama i la mortalitat per qualsevol causa envers el tractament amb tamoxifè durant 5 anys.

Tenint en compte els resultats d'una metaanàlisi del 2017⁽¹¹⁹⁾ que demostrava que el càncer de mama luminal manté un risc de recurrència constant després de 5 anys de tractament hormonal, fortament relacionat amb el tumor, estatus ganglionar i grau histològic, s'han investigat diferents estratègies per determinar el possible avantatge d'estendre la duració del tractament després d'aquests primers 5 anys.

Dos estudis (aTTom i ATLAS) amb resultats publicats en la última dècada, mostraven una reducció de recurrència, mortalitat per càncer de mama i mortalitat global sobretot a partir dels 10 anys en prolongar el tamoxifè durant 5 anys més després dels primers 5 anys de tractament⁽¹²⁰⁾⁽¹²¹⁾.

Tres estudis (ABCSG-6a, MA.17 i NSABP B33) que avaluaven el benefici de 5 anys d'IA després de 5 anys de tamoxifè mostraven diferències significatives en supervivència lliure de malaltia però no en supervivència global, probablement per un desemascament precoç del MA-17 en demostrar el benefici en el primer anàlisi intermedi. Quan s'avalua l'eficàcia i seguretat d'un tractament addicional amb IA després d'un regim seqüencial de 5 anys no s'objectiven diferències entre una duració de 2-3 versus 5-6 anys d'inhibidors (DATA, IDEAL o ABCSG-16/SALSA).

En la dona premenopàusica, les estratègies han estat centrades en potenciar la supressió estrogènica. Els estudis SOFT i TEXT aleatoritzaven pacients premenopàusiques amb tumors que expressen RE en $\geq 10\%$ de cèl·lules tumorals a rebre tamoxifè sol (SOFT), tamoxifè i supressió ovàrica (SOFT i TEXT) o exemestà i supressió ovàrica (SOFT i TEXT) durant 5 anys. Amb un seguiment de 8 anys, la supervivència lliure de malaltia amb exemestà i supressió ovàrica és del 86.8% versus el 82.8% amb tamoxifè i supressió ovàrica (HR 0,77)⁽¹²²⁾. Les comparacions entre tamoxifè i supressió ovàrica versus tamoxifè sol (HR 0,76) i exemestà i supressió ovàrica versus tamoxifè sol (HR 0,65) en l'estudi SOFT confirmen el benefici d'afegir la supressió⁽¹²³⁾. En l'anàlisi de subgrups, el benefici de la combinació d'exemestà i supressió ovàrica queda restringit a pacients d'alt risc que han rebut quimioteràpia, sense poder demostrar encara un benefici en supervivència global a dia d'avui.

1.1.6.3.3. Tractament antiHER2

El primer fàrmac aprovat per la malaltia HER2 metastàtica va ser trastuzumab, un anticòs monoclonal humanitzat que reconeix el domini extracel·lular del receptor HER2 inhibint la seva activació i la conseqüent transducció de senyal de les vies intracel·lulars i induint la citotoxicitat cel·lular depenent d'anticòs. L'ús de trastuzumab adjuvant associat a quimioteràpia va ser aprovat a l'any 2006 en base als estudis HERA, NSABP-B31 i NCCTG N9831. Amb una mitjana de seguiment de 8,4 anys, l'addició de trastuzumab durant un any a una seqüència d'adriamicina-ciclofosfamida seguida de taxans aconseguia un augment significatiu tant de la supervivència lliure de malaltia (HR 0,60) com de la supervivència global (HR 0,63)⁽¹²⁴⁾.

L'estudi BCIRG 006, incorporant una branca amb docetaxel, carboplatí i trastuzumab (TCH) sense antraciclins, també demostra benefici en supervivència lliure de malaltia (HR 0,7 versus 0,76) i supervivència global (HR 0,64 versus 0,76) quan es compara amb la branca sense trastuzumab, reduint clarament la cardiotoxicitat en el braç de TCH envers aquell amb antraciclins⁽⁸⁰⁾.

Una alternativa per reduir tractament en tumors HER2 positius de baix risc es veu reflectida en l'estudi fase II APT (*Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab*) on en pacients sense afectació ganglionar i tumors majoritàriament <3 cm, un esquema de 12 setmanes de paclitaxel i trastuzumab durant un any demostra una supervivència lliure de malaltia a 7 anys de seguiment del 93.3% amb una recurrència a distància de l'1% ⁽¹²⁵⁾.

Per altra banda, diferents estratègies amb escalada terapèutica intenten combatre l'aparició de resistències i millorar la resposta al tractament. L'estudi Aphinity amb 4.800 pacients amb ganglis positius o tumors d'alt risc explora el benefici de la combinació de pertuzumab (anticòs monoclonal humanitzat que bloqueja la dimerització d'HER2 amb HER3) i trastuzumab durant un any després del tractament amb quimioteràpia adjuvant. Després de 6 anys de seguiment s'observa un benefici en supervivència lliure de malaltia invasiva en la branca de pertuzumab només en les pacients amb ganglis positius (87.9 versus 83.4%, HR 0,72) ⁽¹²⁶⁾. Neratinib, un inhibidor irreversible de la porció intracel·lular d'EGFR, HER2 i HER4, s'ha aprovat com a tractament adjuvant en pacients amb ganglis positius o tumors d'alt risc després d'un any de trastuzumab en base als resultats de l'estudi ExteNET, que demostra un benefici en supervivència lliure de malaltia invasiva a 5 anys de seguiment del 90.2 versus el 87.7% (HR 0,73), sobretot a expenses de la població amb RH positius ⁽¹²⁷⁾.

1.2. CÀNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIU EN ESTADIS INICIALS

1.2.1. DEFINICIÓ

El nom de càncer de mama "triple negatiu" (CMTN) ve definit des d'un punt de vista patològic per l'expressió proteica dels tres biomarcadors diana més comunament utilitzats en el tractament del càncer de mama, els RE, RP i HER2. Les proves i punts de tall d'aquests RH i HER2 van ser desenvolupats per determinar la probabilitat de resposta del tractament hormonal i la teràpia antiHER2 i no per identificar el fenotip triple negatiu específicament. Per això, durant la última dècada, els punts de tall utilitzats per descriure el CMTN han anat variant. La majoria d'estudis més contemporanis estan utilitzant les guies clíniques de la ASCO-CAP assumint la negativitat del RE i RP si la tinció nuclear per IHQ és $\leq 1\%$ i d'HER2 si la tinció per IHQ és del 0 o 1+ o el FISH <2.0 si la IHQ és 2+ o no ha estat realitzada ⁽⁷⁹⁾⁽³⁴⁾.

1.2.2. EPIDEMIOLOGIA

El CMTN representa aproximadament el 15-20% dels nous diagnòstics de càncer de mama i generalment és una malaltia més agressiva amb un pronòstic més pobre, provocant un 5% de totes les morts anuals per càncer. Tot i els avenços en el tractament sistèmic, un 25-30% dels estadis inicials progressaran a una malaltia metastàtica entre els 3 i 5 anys del diagnòstic ⁽¹²⁸⁾⁽¹²⁹⁾. Amb una supervivència global mitjana en tumors avançats de 17,7 mesos, la supervivència als 5 anys en estadis del I al IV és del 93.1%, 83.5%, 56.6% i 13.1% respectivament segons un anàlisi recent de la SEER ⁽¹³⁰⁾.

El CMTN es caracteritza també per una història natural diferent a la d'altres subtipus de càncer de mama. En un estudi de Dent et al. on es comparava l'evolució clínica de 1.600 subtipus de CMTN i no CMTN en estadi precoç entre 1987 i 1997 a Toronto, s'observava amb un seguiment a 8 anys que aquelles dones amb CMTN tenien més probabilitats de presentar una recurrència a distància (HR 2,6) amb una menor supervivència (HR 3,2) als 5 anys del diagnòstic envers la resta. Curiosament, el risc de recurrència arribava al pic més alt als 3 anys per disminuir posteriorment, a diferència d'altres subtipus no triple negatiu on la recurrència és més baixa en els primers tres anys però es manté constant en el temps ⁽¹³¹⁾.

1.2.2.1. FACTORS DE RISC

1.2.2.1.1. Factors de risc no genètics

El risc de desenvolupar CMTN varia amb l'edat, raça, factors genètics, proporció maluc-cintura i patrons de lactància i paritat.

Un estudi de càncer de mama de Carolina mostra com el subtipus basal-*like* és més prevalent en dones premenopàusiques afroamericanes (39%) versus les postmenopàusiques (14%) o les no afroamericanes (16%) de qualsevol edat⁽¹³²⁾. Per altra banda, quan es comparen dones amb càncer de mama de Ghana o EUA, les dones ghaneses tenen la prevalença més alta de CMTN (82%) seguides de les afroamericanes i americanes blanques⁽¹³³⁾. Paral·lelament, el CMTN és més freqüent en dones <40 anys negres no hispàniques o hispàniques com evidencia un altre estudi poblacional del Registre de Càncer de Califòrnia⁽¹³⁴⁾. Altres autors confirmen la relació entre el CMTN i edats joves amb sobrepès o obesitat⁽¹³⁵⁾⁽¹³⁶⁾. Si bé és cert que l'obesitat és un factor de risc associat sobretot a dones postmenopàusiques per l'augment de cicles anovulatoris en la dona premenopàusica, l'obesitat i sobretot l'adipositat central es relacionen amb augment dels nivells d'insulina i factors de creixement associats, que podrien incrementar específicament el risc en alguns subtipus de tumors de mama incloent els triple negatiu o basal-*like*⁽¹³⁷⁾. A més, un estudi recent demostra que les dones amb CMTN tenen una alta prevalença de síndrome metabòlic caracteritzat per l'obesitat i la resistència a la insulina⁽¹³⁸⁾. També la dieta i la seva relació amb l'obesitat o augment del pes es relacionen amb el risc de càncer de mama. En l'estudi del grup Epi-GEICAM la dieta mediterrània mostra un efecte protector en tots els subgrups⁽¹⁸⁾.

A diferència del càncer de mama hormonosensible, la multiparitat i l'edat jove al primer embaràs augmenten el risc de desenvolupar CMTN, mentre que la nul·liparitat en redueix el risc. La lactància materna, una duració prolongada de la lactància i un augment del número de fills lactants s'associen a una reducció del risc de CMTN⁽¹³⁹⁾⁽¹⁴⁰⁾.

Una alta proporció cintura/maluc també està associada a un augment del risc de desenvolupar CMTN⁽¹⁶²⁾. En un estudi amb 300 casos de CMTN, sembla que el tabac no té una relació directe amb aquest subtipus de tumor mentre que el consum marcat d'alcohol redueix el risc quan es compara amb el no consum⁽¹⁴¹⁾.

1.2.2.1.2 Factors de risc genètics

Les mutacions en línia germinal en el gen BRCA1 de susceptibilitat pel càncer de mama i ovari han estat relacionades amb el CMTN. De fet, un 60-80% dels tumors de mama amb mutació de BRCA1 s'associen a aquests fenotip⁽¹⁴²⁾. En un estudi amb 1.824 pacients amb CMTN no seleccionades per història familiar, Couch et al. avalua la freqüència de mutacions en 17 gens relacionats amb la predisposició al càncer de mama. S'identifiquen mutacions deletèries en 14.6% dels pacients (8.5% en BRCA1, 2.7% en BRCA2 i 3.7% en els altres 15 gens) amb un 38% del total de les mutacions detectades en pacients <40 anys. Els casos de pacients amb CMTN i mutació de BRCA1 presenten una alta freqüència d'història familiar de càncer de mama (50%) i ovari (18%) mentre que aquells amb mutació de BRCA2 estan només enriquits per una història familiar de càncer d'ovari. En canvi, en els casos amb mutació no BRCA1/2 no hi ha una clara associació amb història familiar de càncer de mama o ovari⁽¹⁴³⁾.

Els estudis d'associació de tot el genoma (GWAS, *Genome-wide association studies*) han identificat variants de baixa penetrància associades al risc de càncer de mama. El locus 19p13.1 de susceptibilitat al càncer de mama és un modificador del risc en portadores de la mutació de BRCA1. Variants en aquest locus mostren una associació significativa amb l'augment de risc de càncer de mama amb RE negatius i CMTN com es demostra en un estudi del *Breast Cancer Association Consortium* (BCAC)⁽¹⁴⁴⁾.

1.2.3. CLASSIFICACIÓ HISTOLÒGICA, CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I MOLECULARS

1.2.3.1. CARACTERÍSTIQUES HISTOLÒGiques I CLÍNiques

Des d'un punt de vista morfològic, el CMTN i *basal-like* comparteixen característiques similars. Solen ser lesions de gran volum, alt grau histològic i alt índex mitòtic juntament amb pleomorfisme nuclear, presència de necrosis geogràfica, marges d'invasió prominents i infiltrats limfocítics estromals ⁽¹⁴⁵⁾⁽¹⁴⁶⁾. La majoria de CMTN són carcinomes ductals infiltrants o no especials però hi ha altres subtipus histològics menys freqüents com el medul·lar, metaplàstic, adenoide cístic o amb diferenciació apocrina que comparteixen el mateix fenotip.

Els carcinomes amb trets medul·lars es descriuen en només un 1% de tots els tumors invasius i són més comuns en pacients amb mutacions en línia germinal de BRCA1. Es caracteritzen per presentar àrees hemorràgiques, necrosis tumoral, degeneració cística i varis tipus de metaplàsia en les cèl·lules tumorals, sobretot metaplàsia escamosa. Alguns d'ells presenten marcada atípia nuclear i cèl·lules gegants multinucleades i la presència de carcinoma in situ és mínima. El seu relatiu bon pronòstic s'atribueix a la presència d'un infiltrat limfo-plasmocitari prominent ⁽²⁴⁾⁽²⁶⁾.

El carcinoma metaplàstic representa un grup morfològicament heterogeni de càncer de mama invasiu on una porció variable de cèl·lules epitelials glandulars que conformen el tumor pateixen una transformació a un tipus de cèl·lula epitelial no glandular (escamosa) i/o mesenquimal (cèl·lules fusiformes, condroides, òssies o mioides). Són lesions poc freqüents, representant menys del 5% de tots els càncers de mama. En funció de les seves característiques cel·lulars es classifiquen en tumors de baix grau com el carcinoma adenoescamós de baix grau o tumors d'alt grau com el carcinoma de cèl·lules escamoses. Com a grup, els carcinoma metaplàstics són típicament tumors triple negatius però presenten pitjor pronòstic que altres formes d'aquest fenotip ⁽²⁴⁾⁽²⁶⁾. Els d'alt grau, a més, solen ser resistents al tractament sistèmic citotòxic.

El carcinoma adenoide quístic és rar, constituint només un 0.1% de tots els càncers de mama i amb excel·lent bon pronòstic tot i no administrar quimioteràpia. Histològicament és un tumor similar al carcinoma adenoide quístic de les glàndules salivals i es compon de cèl·lules epitelials amb graus variables de diferenciació glandular, escamosa o sebàcia, cèl·lules mioepitelials i col·leccions d'un material acèl·lular a la membrana basal. La presència de carcinoma in situ és anecdòtica i la invasió perineural tot i ser poc freqüent sol ser prominent. Habitualment mostren receptors hormonals negatius i manca de sobreexpressió o amplificació d'HER2. El carcinoma adenoide quístic es caracteritza per presentar una translocació recurrent, t(6;9)(q22-23;p23-24), que resulta en el gen de fusió MYB-NFIB ⁽²⁴⁾⁽²⁶⁾.

Subtipus histològics en el CMTN ⁽¹⁴⁷⁾:

- Carcinoma ductal invasiu o no especial (95%)
- Carcinoma lobular invasiu (1-2%)
- Carcinoma metaplàstic amb diferenciació escamosa (<1%)
- Carcinoma metaplàstic de cèl·lules fusiformes (<1%)
- Carcinoma adenoide cístic (<1%)
- Carcinoma secretor (<1%)
- Carcinoma medul·lar típic (<1%)
- Carcinoma medul·lar atípic (<1%)
- Carcinoma apocrí (<1%)

El CMTN habitualment es presenta en edats més joves de l'inici del programa de cribratge i la majoria de les pacients ho fan amb la palpació d'una lesió. En aquelles en les que es presenta durant el cribratge, el CMTN

sol fer-ho com un càncer d'interval. Tot i que l'afectació ganglionar és freqüent, alguns estudis mostren una manca d'associació entre l'augment de la mida tumoral i la positivitat dels ganglis limfàtics (principalment en població portadora de BRCA1) i una clara preferència per la disseminació hematològica independentment de la N, sobretot a nivell pulmonar i cerebral ⁽¹⁴²⁾⁽¹⁴⁸⁾⁽¹⁴⁹⁾.

La relació entre el CMTN i la recurrència locoregional tampoc està ben establerta. Els resultats varien entre els diferents estudis i això es podria explicar per la variacions en el tipus de tractament sistèmic administrat, amb taxes més baixes de recaiguda amb règims més contemporanis ⁽¹⁵⁰⁾. Tot i així, en dos metaanàlisis que analitzen la recidiva locoregional en CMTN en relació a altres subtipus de càncer de mama, es demostra un augment de recaiguda locoregional en aquest subgrup independentment del tipus de cirurgia ⁽¹⁵¹⁾⁽¹⁵²⁾.

1.2.3.2. CARACTERITZACIÓ MOLECULAR

Tot i que un 80% dels CMTN cauen dins la categoria del subtipus molecular basal-like quan es testen a través dels marcadors immunohistoquímics i les plataformes d'expressió gènica, aquests termes no són sinònims i es superposen. No disposem en l'actualitat d'un panell òptim d'immunohistoquímica per identificar el càncer de mama basal-like però tot i les limitacions, el CMTN es considera un subtipus basal.

El projecte del TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) analitza 81 càncers de mama basal-like entre els quals hi ha 65 CMTN. Les troballes més remarcables reportades són: alta freqüència de mutacions a TP53 (80%), activació de la via de PI3K (ja sigui amb la mutació del gen de PI3KCA en un 9% o la pèrdua dels reguladors negatius de INPP4B i/o PTEN en un 30% cadascun), alteracions en la via del retinoblastoma (RB) (mutació o pèrdua de RB1 20%, amplificació de ciclina E1 9%, alta expressió de CDKN2A i baixa expressió de RB1), elevada inestabilitat genòmica, hipometilació comparada amb altres subtipus de càncer de mama i similituds amb el carcinoma serós d'ovari, incloent un 20% de mutacions somàtiques o germinals de BRCA ⁽⁵²⁾.

1.2.3.3. PERFILS D'EXPRESSIÓ GÈNICA

El CMTN és un grup heterogeni de tumors que inclou diferents subtipus amb característiques moleculars diverses, revelant una àmplia varietat de respostes a la quimioteràpia i la pèrdua de règims efectius. És per això que, diferents investigadors s'han centrat en subdividir el CMTN en subtipus moleculars per descobrir alteracions que guiïn teràpies diana en cada un d'ells i cercar marcadors biològics que estratifiquin els pacients per predir-ne les respostes ⁽¹⁵³⁾.

El primer d'ells va ser Lehman et al. al 2011, desenvolupant un perfil d'expressió gènica a partir de mostres de tumor de 587 pacients amb CMTN per dividir-los en 6 subtipus: basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), mesenquimal (M), mesenquimal *stem-like* (MSL), immunomodulador (IM) i receptor d'andrògen luminal (LAR). Van crear també un perfil gènic i el van comparar amb línies cel·lulars de CMTN existents, classificant aquestes en 6 subtipus diferents per proporcionar un model cel·lular acurat pel tractament del CMTN ⁽¹⁵⁴⁾.

El subtipus BL1 es caracteritza per una expressió anormal de gens reguladors del cicle cel·lular i de la reparació del ADN (alta amplificació de MYC, PI3KCA, CDK6, AKT2, KRAS, FGFR1, IGFR1, CCNE1 i CDKN2A/B i alta freqüència de delecions heterozigotes o homozigotes de gens com BRCA2, PTEN, MDM2, RB1 i TP53). Fàrmacs que actuen en les vies de reparació del ADN com la quimioteràpia basada en platins o els inhibidors de PARP podrien ser útils en aquest subgrup. El BL2 presenta una activació anormal de vies de senyalització com EGFR, MET, NGF, Wnt/beta catenina o IGR-1R i les possibles dianes terapèutiques inclourien inhibidors d'mTOR o EGFR. Els subtipus basal es caracteritzen també per una elevada proliferació amb alta expressió del gen de Ki67. És per això que també exhibeixen més respostes completes patològiques (RCp) que altres subtipus sobretot amb agents antimitòtics com els taxans.

El subtipus mesenquimal (M) té les vies de senyalització relacionades amb la migració cel·lular, les vies d'interacció del receptor amb la matriu extracel·lular o les vies de diferenciació cel·lular (TGF beta o via d'ALK) altament activades. El subtipus MSL també presenta un enriquiment de gens relacionats amb processos biològics com la motilitat o diferenciació cel·lular així com vies de creixement. Però a diferència del subtipus mesenquimal, presenta activació de gens que representen components o processos lligats a les vies de senyalització dels factors de creixement (metabolisme d'inositol fosfat, EGFR, PDGF, ERK1/2) i gens relacionats amb la angiogènesis com VEGFR2. Aquests dos subtipus es manifesten en forma de càncer de mama metaplàstic, tumor amb alta desdiferenciació amb característiques tissulars similars al sarcoma o tumors de cèl·lules escamoses amb tendència a desenvolupar resistències a fàrmacs quimioteràpics. Tractaments com els inhibidors de mTOR o que actuin sobre la transició epitel·li-mesènquima podrien tenir el seu paper. S'especula que els pacients amb el subtipus MSL podrien ser tractats amb inhibidors de PI3K, antagonistes de Src o antiangiogènics, per activació de la via del VEGFR.

El segell distintiu del subtipus IM és una expressió abundant de gens involucrats en processos amb cèl·lules immunes i les seves vies de transducció de senyal com la de Th1/Th2, cèl·lules NK, la via de senyalització del receptor de la cèl·lula B o T o vies de cèl·lules dendrítiques o interleuquines com IL-12 o IL-7. Histològicament, s'observa una marcada infiltració limfocitària a l'estroma i presenta característiques de carcinoma medul·lar. Els fàrmacs indicats en aquest subtipus de tumor són els inhibidors dels punts de control immunitari (ICI) de PD-1, PD-L1 i CTLA4 entre d'altres i presenta millor pronòstic que altres subtipus de CMTN.

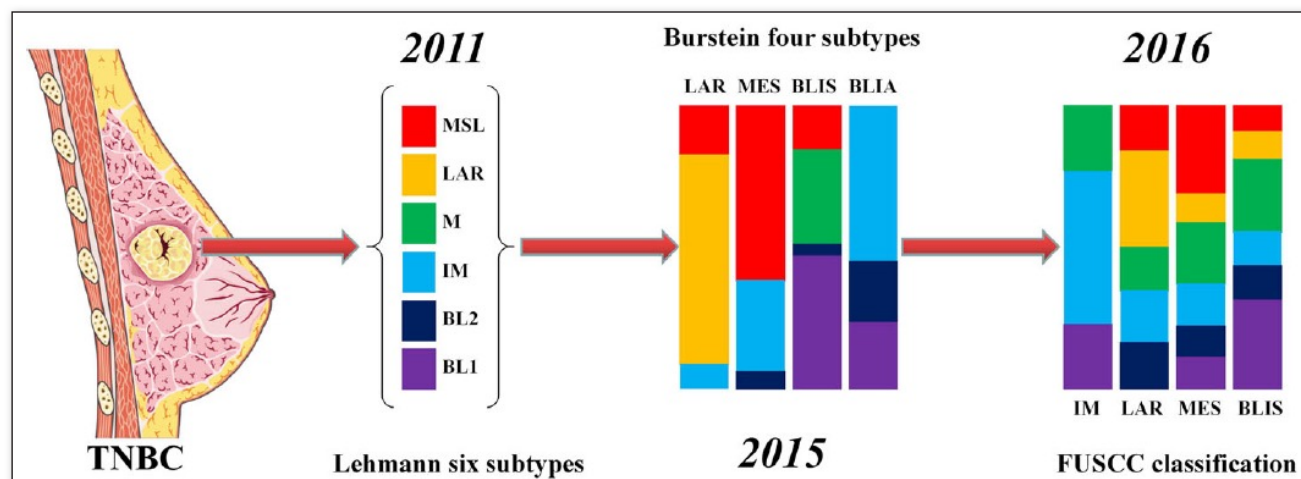
Tot i no expressar receptor d'estrògens, el subtipus LAR té altament activades les vies de senyalització relacionades amb la regulació hormonal (síntesis d'esteroids, metabolisme de les porfirines o metabolisme d'andrògens i estrògens). Es caracteritza per una alta expressió del receptor d'andrògens i s'associa a grau histològic baix, diferenciació apocrina i baixos índexs de proliferació. A més, és present també en tumors HER2 positius. Aquestes troballes suggereixen que el subtipus LAR podria obtenir resposta a tractaments antiandrogènics, antiestrogènics o antiHER2⁽¹⁵³⁾⁽¹⁵⁴⁾⁽¹⁵⁵⁾.

Després d'aquesta classificació, Lehmann et al. va intentar tipificar els 6 grups basant-se en els subtipus intrínsecs moleculars de la plataforma PAM50. A part dels subtipus LAR i MSL la resta de subgrups de CMTN estaven formats principalment pel subtipus basal (BL1 [99%], BL2 [95%], IM [84%] i M [97%]). El LAR incloïa HER2 (74%) i luminal B (14%) i el subtipus MSL estava representat per basal-like (50%), normal-like (28%) i luminal B^{(14%)(156)}.

Després de la classificació de Lehmann, diversos estudis han reportat similars classificacions moleculars del CMTN. Burstein et al, van suggerir 4 subgrups moleculars utilitzant perfils d'expressió gènica de 198 casos de CMTN: mesenquimal, LAR, basal-like immunoactivat (BLIA) i basal-like immunosuprimit (BLIS). El subtipus BLIA (que expressa molècules de transducció de senyal STAT) és el que presenta pitjor pronòstic i el subtipus BLIS amb expressió de molècules immunosupressores VTCN1 manté supervivències més elevades.

Recentment, Liu et al. ha proposat una nova definició dels subtipus de CMTN (LAR, MES, IM i BLIS) integrant la transcripció de l'ARN missatger i l'ARN llarg no codificant a través de les mostres de 165 tumors triple negatiu⁽¹⁵³⁾.

Actualment, la majoria dels estudis sobre la subtipificació molecular de TNBC es basen en els nivells d'ARNm de diferents gens. Tanmateix, el nivell d'expressió de l'ARNm no pot reflectir amb precisió el nivell d'expressió de proteïnes perquè existeixen moltes alteracions i passos reguladors en el procés de transducció d'aquestes proteïnes que limiten el que podria ser un efecte terapèutic dirigit així com el pronòstic. A més, falta per definir a la pràctica clínica com es pot determinar amb precisió el subtipus molecular de CMTN basant-se en els resultats de la tinció immunohistoquímica, tot i que diferents biomarcadors associats al subtipus molecular de CMTN i les seves definicions clíniques estan en estudi⁽¹⁵³⁾⁽¹⁵⁵⁾.



Progrés en la classificació dels subtipus moleculars de CMTN i anàlisi de la interacció dels 4 subtipus de Burstein, la classificació de Liu (FUSCC) i els sis subtipus de Lehmann⁽¹⁵⁵⁾.

1.2.4. FACTORS PRONÒSTICS I PREDICTIUS

El valor pronòstic de les variables pronòstiques patològiques clàssiques com el grau tumoral, l'estatus ganglionar o la mida tumoral en el CMTN és molt qüestionable. La majoria són tumors d'alt grau i de mida augmentada però les lesions petites infracentimètriques també són potencialment agressives. La relació amb l'afectació ganglionar és poc clara amb resultats contradictoris entre els diferents estudis, mostrant en alguns una associació negativa i en altres positiva amb el CMTN. Altres variables patològiques com la invasió limfàtica o vascular o el receptor d'andrògens s'han estudiat en cohorts retrospectives i el seu ús a la pràctica clínica no està ben establert⁽¹⁵⁷⁾.

Diferents estudis mostren com entre un 44 i 53% dels tumors triple negatiu presenten una expressió de l'índex de proliferació Ki67 superior al 20%. El Ki67 s'ha avaluat com a biomarcador pronòstic en diferents treballs retrospectius de pacients amb CMTN demostrant el seu valor com a factor de risc independent de la supervivència lliure de malaltia i supervivència global. La seva associació amb estadis més avançats i afectació ganglionar quan els valors són elevats s'ha validat en alguns estudis però no en d'altres⁽¹⁵⁸⁾⁽¹⁵⁹⁾⁽¹⁶⁰⁾.

La prevalença de la sobreexpressió d'EGFR en CMTN varia en les diferents sèries, oscil·lant entre un 13 i un 78% degut en part a la manca d'una mesura estandarditzada de l'estudi immunohistoquímic. Tot i que alguns resultats suggereixen una forta associació entre un alt nombre de còpies del gen amb baixa supervivència, alt grau tumoral i afectació ganglionar, les dades de la sobre expressió de la proteïna d'EGFR en triple negatiu son controvertides i no s'ha confirmat com a biomarcador pronòstic.

L'expressió de la proteïna c-KIT s'observa en aproximadament la meitat dels tumors triple negatius. Alguns treballs retrospectius l'han relacionat amb un augment de la recurrència i una pitjor supervivència.

La proteïna factor de creixement endovascular (VEGF) també està altament expressada en un 30-60% dels CMTN i s'ha usat com a biomarcador pronòstic en algun estudi retrospectiu juntament amb el grau de densitat microvascular avaluat per immunohistoquímica⁽¹⁵⁹⁾.

Tot i que els estudis inicials apuntaven que el receptor d'andrògens (RA) conferia un valor pronòstic negatiu al CMTN, dades més recents afirmen que les pacients amb RA positius tenen una evolució més favorable. L'expressió immunohistoquímica del RA en CMTN varia àmpliament entre el 10 i 90% en les diferents cohorts i s'ha associat a tumors de baix grau i Ki67 baix, estatus postmenopàusic i estadis més inicials amb

menys risc d'afectació ganglionar⁽¹⁶¹⁾⁽¹⁶²⁾. Dos metaanàlisis confirmen una millora en la supervivència lliure de malaltia de les pacients amb CMTN i RA positius respecte aquelles amb RA negatius amb una reducció del risc de progressió del 48-56%⁽¹⁶³⁾⁽¹⁶⁴⁾. També cal remarcar que l'expressió de RA s'associa a quimioresistència amb un percentatge de RCp significativament més baix en estudis de neoadjuvència⁽¹⁵⁹⁾.

Els limfòcits infiltrants de tumor (TILs) estan altament expressats en un 20% dels casos de CMTN. Alguns estudis han suggerit que els TILs en càncer de mama són un marcador subrogat de la resposta immunitària adaptada, especialment pel CMTN, considerat un dels més immunògens. L'augment de TILs al diagnòstic s'ha associat amb un augment de la RCp després de neoadjuvència tal i com mostren estudis amb quimioteràpia basada en antraciclins i taxans⁽¹⁶⁵⁾. De manera similar, un anàlisi agrupat de 9 estudis en pacients amb CMTN tractades amb quimioteràpia basada en antraciclins +/- taxans en adjuvència mostra que cada increment del 10% en TILs correspon a un 13% de reducció del risc de recaiguda o mort, un 17% del risc de recaiguda a distància i un 16% del risc de mort⁽¹⁶⁶⁾. L'associació entre l'alt nombre de TILs a nivell de l'èstoma i una millor evolució en termes de supervivència global i supervivència lliure de malaltia subratlla el valor pronòstic de l'activitat immune antitumoral mentre que l'associació entre l'increment de TILs i l'augment de la resposta a la quimioteràpia estableix les TILs com a factor predictor de resposta al tractament.

Degut a les diferències en els mètodes de detecció, mostreig i mida tumoral, la taxa d'expressió de PD-1 i PD-L1 varia en diferents estudis. A través de l'anàlisi per immunohistoquímica en pacients amb CMTN, s'han reportat entre un 15 i 30% de casos de PD-L1 positiu. En aquest sentit, el percentatge de PD-L1 s'usa com a biomarcador predictiu mesurant-se en cèl·lules tumorals o cèl·lules immunes infiltrants de tumor. En un estudi retrospectiu extens en pacients amb càncer de mama, la sobre expressió de PD-L1 es va associar a factors de mal pronòstic. La seva sobre regulació mesurada amb l'ARN missatger s'associava a un augment de RCp i una millor supervivència lliure de metàstasis⁽¹⁶⁷⁾.

Les mutacions de BRCA1 i 2 són presents en aproximadament el 14-20% dels CMTN però una proporció elevada de pacients presenten deficiències en la recombinació homòloga (DRH)⁽¹⁵⁹⁾. Estudis retrospectius en pacients amb CMTN mostren un augment de les RCp en tumors amb DRH versus aquells sense DRH. En aquesta línia, estudis mostren com la mutació de BRCA confereix millor pronòstic en termes de supervivència lliure de recaiguda i supervivència global en pacients amb CMTN versus aquelles sense la mutació⁽¹⁶⁸⁾.

1.2.5. TRACTAMENT

1.2.5.1. CIRURGIA I RADIOTERÀPIA

Varis treballs retrospectius han comparat l'evolució de les pacients amb CMTN envers la resta de subgrups de càncer de mama en funció del tipus de cirurgia escollida, amb resultats contradictoris en recurrència local i supervivència. En absència d'estudis prospectius i de la clara relació entre la cirurgia elegida i el risc de recurrència locoregional, la modificació de la decisió quirúrgica en funció del subtipus de càncer de mama no està justificada. A més, la millora en les tècniques diagnòstiques així com l'optimització dels règims de tractament sistèmic administrat aporten, de forma addicional, un benefici en el control d'aquesta malaltia locoregional⁽¹⁵⁰⁾.

Una altra qüestió plantejada és si en CMTN la cirurgia conservadora i radioteràpia han de ser l'opció escollida tenint en compte la possible radioresistència d'aquest subtipus de tumor. Una metaanàlisi amb més de 12.000 pacients de 15 estudis diferents no mostra diferències en recaiguda locoregional entre la cirurgia conservadora i la mastectomia en aquest subgrup, indicant que el diagnòstic exclusiu de CMTN no ha d'implacar la indicació d'una mastectomia per eradicar les potencials cèl·lules radioresistents⁽¹⁵²⁾.

Per altra banda, varis estudis retrospectius mostren que la RT postoperatòria amb dosis convencionals aporta benefici en la reducció del risc de recurrència locoregional i supervivència també en CMTN. El dubte que pot sorgir és si les pacients amb tumors triple negatiu han de rebre radioteràpia post mastectomia (RTPM) independentment de la presència o no d'altres factors de risc. En una anàlisi retrospectiva de l'estudi BEATRICE que analitzava el paper de bevacizumab en el CMTN, s'avalua el benefici de la RTPM en la reducció de la recurrència locoregional. Amb un seguiment de 5 anys, no es detecten diferències en recurrència locoregional entre els grups de RTPM i no radioteràpia en les pacients sense afectació axil·lar (HR 1,09) mentre que sí es detecten amb una HR de 0,46 en el grup de pacients N1⁽¹⁶⁹⁾. Davant el baix nivell d'evidència, les guies clíniques no incorporen els subtipus de càncer de mama com únic criteri per la RTPM⁽¹⁵⁰⁾.

1.2.5.2. QUIMIOTERÀPIA

El CMTN és un subgrup altament sensible a la quimioteràpia citotòxica i, per tant, el seu tractament estàndard en la malaltia precoç es basa en règims de poliquimioteràpia que combinen antraciclins i taxans i preferiblement administrats de forma neoadjuvant. Tot i l'intent de millorar el pronòstic en aquestes pacients, els resultats dels estudis en aquests últims anys amb nous fàrmacs no han aconseguit canviar la pràctica clínica en la malaltia localitzada. En neoadjuvència, una metaanàlisi de 9 estudis aleatoritzats revelava que l'addició d'agents basats en platí augmenta la RCp en un 10-15% a expenses d'un increment de la toxicitat hematològica i més discontinuacions de tractament sense poder demostrar una clara relació entre aquest benefici en RCp i la supervivència lliure d'events o supervivència global (només dos estudis reportaven dades de supervivència)⁽¹⁷⁰⁾. Un estudi recent però, que inclou 720 pacients amb CMTN, mostra com un esquema basat en una seqüència de carboplatí i taxol setmanal i posteriorment antraciclins, aconsegueix no només una millor taxa de RCp (54.5% versus 40.3%) si no també un augment de la supervivència lliure d'events (HR 0,642) i supervivència global (HR 0,611) de forma significativa en pacients amb < 50 anys⁽¹⁷¹⁾. Curiosament, la millora en RCp després de la quimioteràpia neoadjuvant basada en platins sembla més evident en pacients sense la mutació de BRCA 1 o 2.

En adjuvència, el rol dels platins és més dubtós. Un estudi asiàtic del 2020 mostrava un augment de la supervivència lliure de malaltia amb un esquema sense antraciclins (carboplatí i paclitaxel) comparant-lo amb un règim habitual d'antraciclins (FEC) i docetaxel seqüencial (86.5% versus 80.3% als 5 anys, HR 0.65) però no estava adreçat a conèixer el benefici d'afegir platins a un règim estàndard amb antraciclins⁽¹⁷²⁾.

Una altra temptativa per escalar el tractament en CMTN localitzat inclou l'addició de capecitabina a l'esquema estàndard d'antraciclins i taxans. Els resultats d'estudis individuals no són consistents però una metaanàlisi recent suggereix que afegir aquest fàrmac de forma seqüencial o combinada s'associa a un augment significatiu de la supervivència lliure de malaltia (HR 0,75, $p < 0.001$) preferiblement en adjuvència i ganglis positius⁽¹⁷³⁾. Tot i així, el benefici observat es deu sobretot als resultats de l'estudi CREATE-X que inclou únicament pacients amb malaltia residual després d'una QT neoadjuvant, fent de la capecitabina el tractament de referència per aquestes pacients seleccionades. S'ha de tenir en compte però, que tan l'estudi CREATE-X com un altre estudi positiu, el SYSUCC-001, amb capecitabina metronòmica durant un any després de finalitzar la QT adjuvant, inclouen únicament pacients asiàtics i, per tant, l'heterogeneïtat dels resultats pot venir influenciada per diferències ètniques⁽¹⁷⁴⁾.

Finalment, l'administració de quimioteràpia adjuvant a altes dosis en CMTN i malaltia precoç continua agafant adeptes. Una metaanàlisi amb 26 assaigs clínics aleatoritzats mostra un benefici moderat però significatiu en el risc de recurrència (HR 0,86) i mortalitat per càncer de mama (HR 0,87) als 10 anys amb esquemes de dosis densa versus dosis convencionals. Cal destacar que la majoria d'estudis comparaven

fàrmacs i dosis diferents més que el mateix règim de quimioteràpia administrat escurçant l'interval⁽¹⁷⁵⁾. Per altra banda però, un estudi publicat recentment amb 2.091 pacients incloses (18% amb RH negatius) i 15 anys de seguiment, confirma el benefici en supervivència lliure de malaltia (HR 0,77) i supervivència global (HR 0,72) amb l'ús d'esquemes que combinen una seqüència d'antraciclins i ciclofosfamida quinzenal seguit de paclitaxel quinzenal versus el mateix esquema administrat cada 3 setmanes amb dosis similars en els dos grups⁽¹⁷⁶⁾.

1.2.5.3. NOUS AGENTS BIOLÒGICS

1.2.5.3.1. Immunoteràpia

El tractament amb ICI (inhibidors del punt de control immunitari) s'ha focalitzat especialment en el CMTN ja que es caracteritza per un infiltrant immunitari més robust, alts nivells d'expressió de PD-L1 i la presència d'instabilitat genòmica amb elevat nombre de mutacions no sinònimes en comparació amb altres sub-tipus. En malaltia metastàtica, tot i que pembrolizumab en monoteràpia no aconsegueix un benefici en supervivència global en pacients amb PDL1 CPS ≥ 10 en segona o tercera línia versus quimioteràpia, si que mostra una separació de les corbes de supervivència de forma tardana.

Dos estudis fase III en primera línia han demostrat ja benefici en supervivència lliure de progressió i supervivència global en població PD-L1 positiu amb la combinació de ICI (pembrolizumab o atezolizumab) i quimioteràpia tot i que el mètode per definir la positivitat de PD-L1 és diferent en cada un d'ells⁽¹⁷⁷⁾⁽¹⁷⁸⁾. L'escenari de la malaltia precoç és ideal pel tractament amb immunoteràpia per ser abans de l'adquisició de múltiples mecanismes d'escapament immunitari i el moment en que el sistema immune de l'hoste està menys compromès. L'estudi KEYNOTE-522 que avalua la combinació de la quimioteràpia neoadjuvant basada en platins amb pembrolizumab demostra un clar augment de RCp (64.8% versus 51.2%) en la branca de l'ICI independentment de l'estat de PD-L1, amb un benefici en supervivència lliure d'esdeveniments a 39 mesos de seguiment del 84.5% versus el 76.8% (HR 0.63, p0.0031)⁽¹⁷⁹⁾.

1.2.5.3.2. Inhibidors de PARP

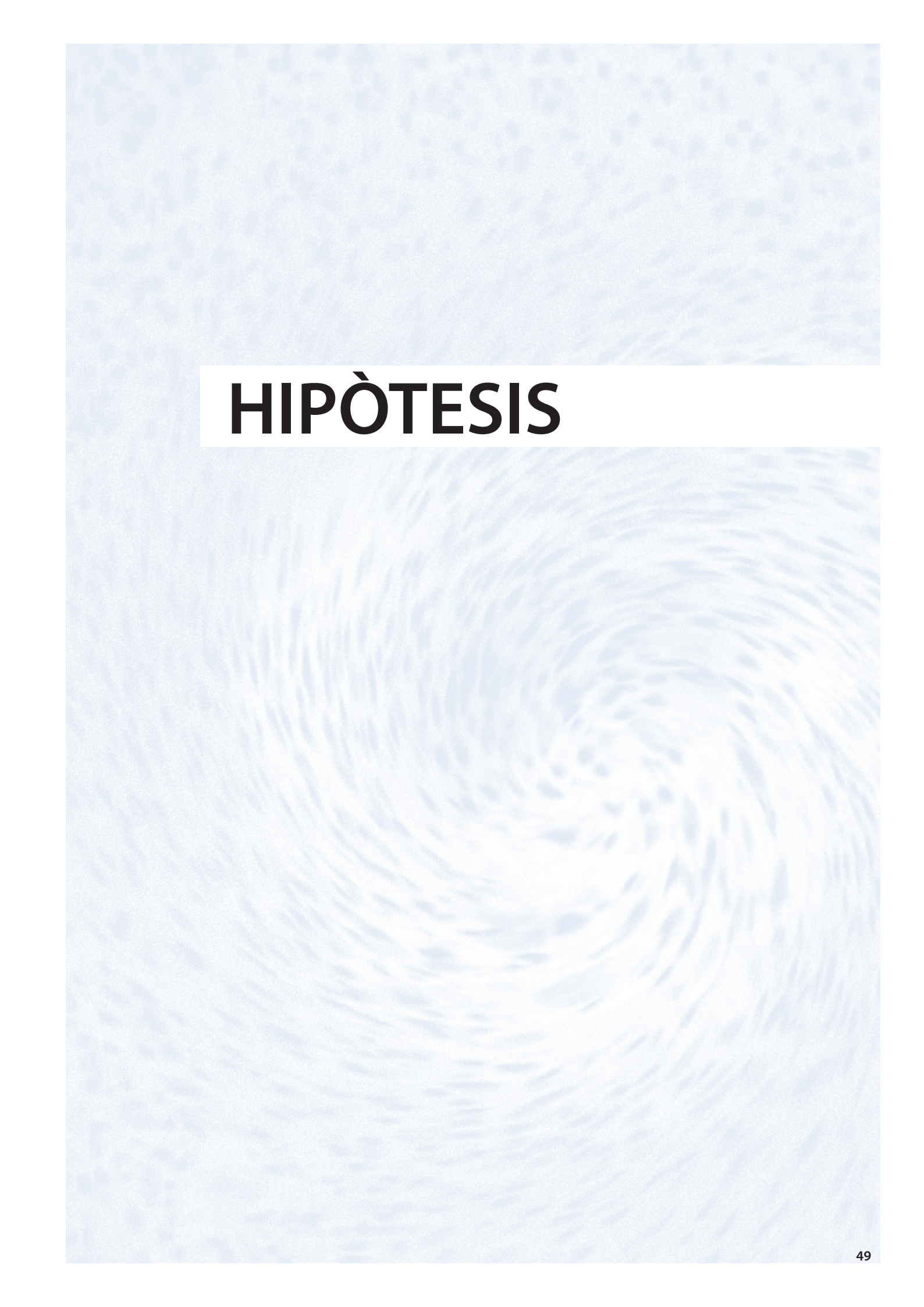
La via de la recombinació homòloga està involucrada en la reparació de ruptura de la doble cadena de l'ADN. En CMTN, diverses alteracions moleculars com mutacions somàtiques o germinals de BRCA1/2, mutacions germinals de PALB2 i metilacions del promotor de BRCA1 i RAD51C poden ser causants d'una deficiència en la recombinació homòloga. Les mutacions germinals de BRCA1/2 s'observen en el 15-20% de les pacients amb CMTN i són un marcador validat per a la sensibilitat d'agents citotòxics dirigits a l'ADN com els platins o els inhibidors de PARP que faciliten la reparació de l'ADN a través del reconeixement de la ruptura de cadena simple⁽¹⁷⁴⁾. En CMM HER2 negatiu, olaparib o talazoparib han demostrat en dos fase III un augment significatiu en la supervivència lliure de progressió i un augment clínicament rellevant en la taxa de respostes objectives envers el tractament escollit per l'investigador en pacients amb la mutació germinal de BRCA1 o 2, sense benefici significatiu en supervivència global⁽¹⁸⁰⁾⁽¹⁸¹⁾. Donada la toxicitat limitant d'una combinació amb QT, només l'estudi BROCADE3 valora aquesta possibilitat amb veliparib versus placebo juntament amb carboplatí i paclitaxel, mostrant un benefici en supervivència lliure de progressió amb mínima toxicitat addicional⁽¹⁸²⁾. En l'estudi fase III BrightNess de neoadjuvència, aquesta combinació aconsegueix RCp més elevades que paclitaxel en monoteràpia (53% vs 31%, p<0,0001) però similars a les observades amb carboplatí i paclitaxel sense veliparib (58%)⁽¹⁸³⁾ en pacients amb CMTN independentment de l'estat de BRCA. Per altra banda, un estudi fase II que testa la monoteràpia durant 6 mesos amb talazoparib en pacients amb mutació germinal de BRCA1/2 i que inclou un 75% de triples negatives, mostra RCp del 53% similars a les observades en pacients que reben quimioteràpia neoadjuvant⁽¹⁸⁴⁾.

En adjuvència, l'estudi fase III OlympiA avalua, després d'haver completat la cirurgia i QT neo o adjuvant, un any de tractament amb olaparib o placebo en pacients amb càncer de mama d'alt risc HER2 negatiu, amb un 80% de pacients amb RH negatius incloses. Olaparib redueix significativament el risc de supervivència lliure de malaltia invasiva amb un benefici absolut del 8.8% (HR 0.58, $p < 0.0001$) a 2.5 anys i en la segona anàlisi intermèdia mostra un també milloria significativa en la supervivència global (HR 0,68, $p < 0.009$)⁽¹⁸⁵⁾⁽¹⁸⁶⁾.

1.2.5.3.3. Conjugats droga-anticòs (ADCs)

Aquest tipus de molècules consten de 3 estructures: un anticòs monoclonal que s'uneix a un receptor específic de la cèl·lula tumoral, un agent citotòxic (*payload*) i un enllaçador (*linker*) que connecta l'anticòs i la droga. Sacituzumab govitecan, format per un anticòs monoclonal dirigit a Trop-2 i que està connectat a un metabòlit actiu d'irinotecan (SN-38), ha estat el primer ADC aprovat pel CMTN metastàtic. L'estudi fase III ASCENT que incloïa pacients amb dos o més línies de tractament prèvies per CMTN metastàtic demostra un augment significatiu de supervivència lliure de progressió (HR 0,41, $p < 0.001$) i supervivència global (HR 0,48, $p < 0.001$) en el grup de tractament amb sacituzumab govitecan envers aquelles pacients que rebien QT escollida per l'investigador⁽¹⁸⁷⁾. Amb aquests resultats, diferents estudis fase II i III en marxa estudien el paper d'ADCs anti Trop-2 en pacients amb càncer de mama d'alt risc en estadis inicials, tant en neoadjuvència com en adjuvència en pacients amb malaltia residual després d'un tractament neoadjuvant⁽¹⁸⁸⁾.

El panorama genòmic del CMTN està evolucionant ràpidament i diverses vies moleculars aporten potencials dianes terapèutiques amb nous fàrmacs en investigació amb resultats prometedors en la malaltia avançada. La positivitats del receptor d'andrògen és una via potencial del tractament antiandrogènic. Amb respostes favorables dels inhibidors d'aquest receptor en càncer de mama metastàtic, hi ha també estudis en marxa per la malaltia precoç. Altres dianes terapèutiques en estudi inclouen aquelles que actuen en la via de PI3K/mTOR, MAPK/ERK (la via de les proteïnes quinases activades per mitògen), els inhibidors de HDAC (deacetilases d'histones) i vacunes, sense resultats encara en la malaltia precoç.

The background of the slide is a light blue image showing concentric ripples on water, creating a sense of movement and depth. The ripples are more pronounced in the lower half of the image.

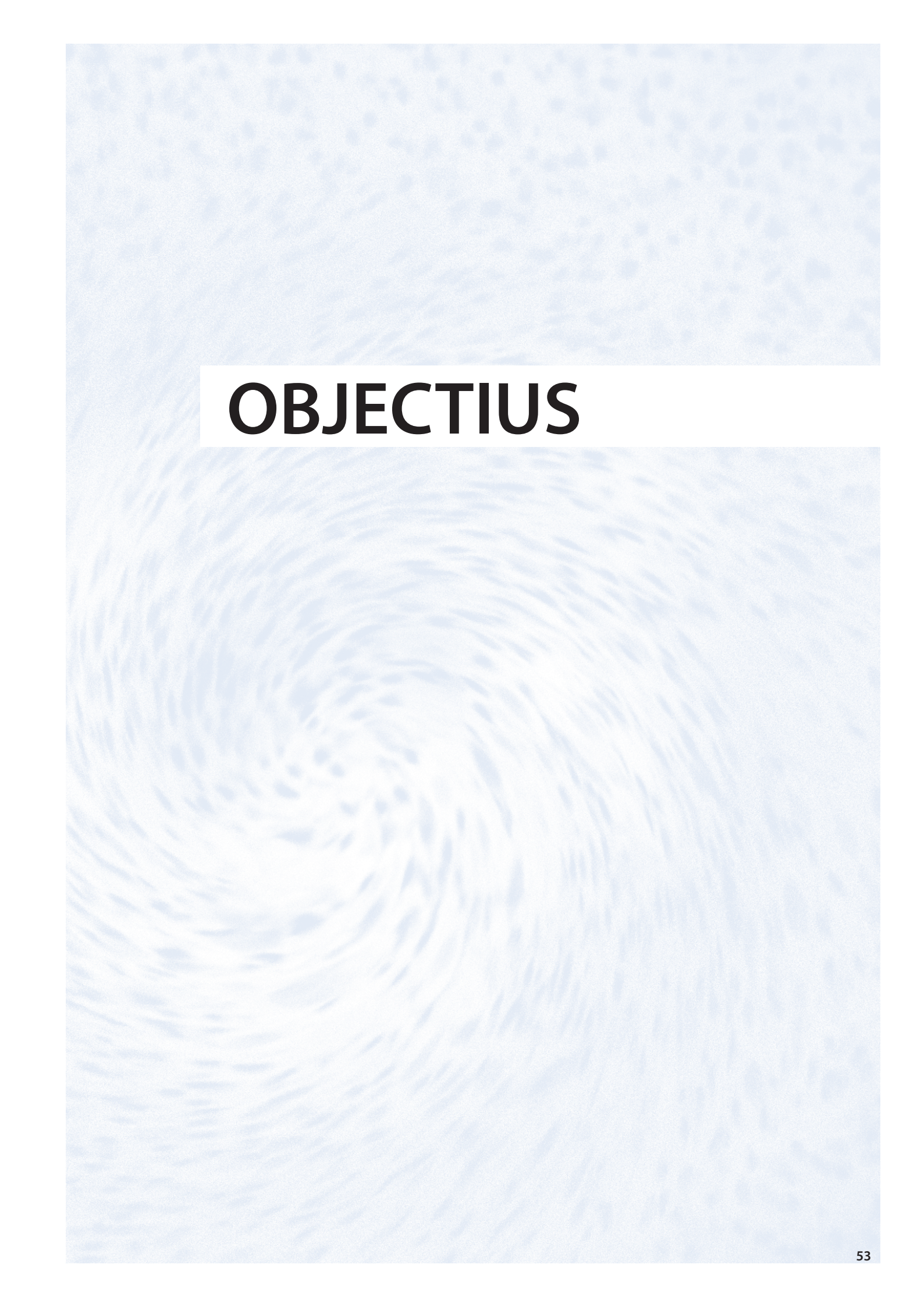
HIPÒTESIS

2. HIPÒTESIS

Tot i els avenços en la classificació molecular del càncer de mama, la pràctica clínica habitual obliga a utilitzar procediments més senzills i accessibles per al diagnòstic dels diferents subtipus de càncer de mama. Amb l'ús de la immunohistoquímica i la hibridació in situ (FISH/CISH) definim quatre fenotips que ens guiaran a l'hora d'escollir el tractament més adequat. Es tracta però, d'una definició grollera i imprecisa que produeix heterogeneïtat en els resultats tot i tractar-se d'un mateix subtipus de neoplàsia.

Un 15-20% de les pacients diagnosticades de càncer de mama en estadis inicials presenten un fenotip triple negatiu. Tot i ser menys freqüent que els altres subtipus, la seva biologia mostra un comportament més agressiu amb una taxa de recidiva i mortalitat més elevades, que pot arribar a ser del 5% de totes les morts anuals per càncer. La quimioteràpia és en l'actualitat l'únic tractament sistèmic que ha mostrat augmentar la supervivència en aquest subgrup de pacients.

L'anàlisi de les característiques clíniques i biològiques del càncer de mama triple negatiu diagnosticat en el nostre àmbit, així com el seu comportament posterior i la seva supervivència, podria aportar més informació i complementar els resultats ja coneguts a la literatura per a ajudar en la decisió del tractament més adient i potenciar el benefici de la quimioteràpia adjuvant que, a dia d'avui, és l'única opció disponible després de la cirurgia.



OBJECTIUS

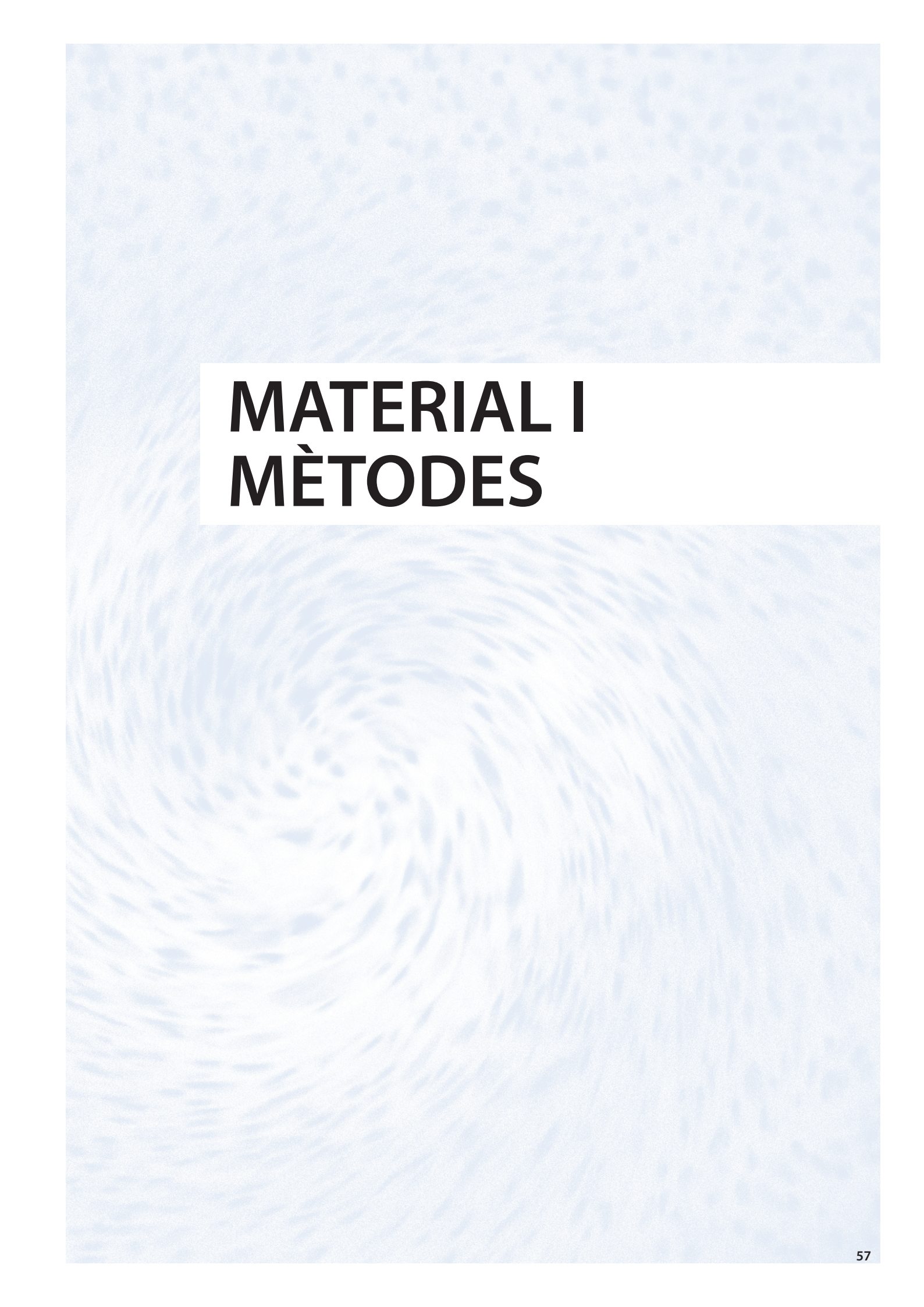
3. OBJECTIUS

3.1. OBJECTIU PRINCIPAL

1. Recollida de dades retrospectiva d'una sèrie homogènia de 199 pacients diagnosticades i intervingudes com a tractament inicial de càncer de mama triple negatiu en la nostra institució entre el 2000 i 2014. Descripció de característiques clíniques, radiològiques i histopatològiques, així com del tractament rebut en totes elles. Estudi dels patrons de recaiguda i de l'evolució d'aquestes pacients. Anàlisi de la supervivència lliure de recaiguda, supervivència específica per càncer de mama i supervivència global.

3.2. OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Anàlisi de factors clínics, biològics i histològics que podrien estar relacionats amb el pronòstic de la nostra població d'estudi.
2. Correlació i comparació dels resultats obtinguts amb la literatura científica publicada.

The background of the slide is a light blue image showing concentric ripples on water, creating a sense of movement and depth. The ripples are more pronounced in the lower half of the image.

MATERIAL I MÈTODES

4- MATERIAL I MÈTODES

A través d'un estudi observacional retrospectiu, es fa una revisió històrica amb les dades de les pacients diagnosticades de càncer de mama precoç triple negatiu i sotmeses a tractament quirúrgic inicial a la Corporació Sanitària Parc Taulí (CSPT) entre els anys 2000 i 2014.

4.1. POBLACIÓ D'ESTUDI

- S'inclouen totes les pacients de qualsevol edat i sexe femení, amb diagnòstic entre gener de 2000 i desembre de 2014 de carcinoma infiltrant, sense expressió de receptors d'estrògens ni progesterona ni sobre expressió d'Her2 neu, sotmeses a cirurgia reglada inicial, ja sigui conservadora o mastectomia, a la CSPT. S'engloben els estadis post quirúrgics que van del I al IIIC en la classificació anatòmica per estadis del càncer de mama segons la American Joint Committee on Cancer (8^a edició).
- S'exclouen aquelles pacients amb cirurgia incompleta o intervingudes després de quimioteràpia neoadjuvant, pacients diagnosticades de carcinoma intraductal o pacients barons diagnosticats de càncer de mama.

4.2. ANÀLISI DELS RECEPTORS HORMONALS I HER2 (PROTOCOLS EXISTENTS DURANT ELS ANYS EN QUÈ S'INCLOUEN LES PACIENTS DE L'ESTUDI)

4.2.1. RECEPTORS D'ESTRÒGENS I PROGESTERONA

S'utilitza la immunohistoquímica pel seu estudi amb anticossos de DAKO, clona ID5 pel receptor d'estrògens i clona PR1A6 pel receptor de progesterona. Es consideren positius quan la immunoreactivitat nuclear s'objectiva en $\geq 1\%$ de cèl·lules neoplàsiques (*Hammond, ASCO/CAP guidelines 2010*).⁽³²⁾

Per tant, s'inclouen en l'estudi totes aquelles pacients que presenten $<1\%$ de nuclis de cèl·lules tumorals immunoreactius amb aquests anticossos.

4.2.2. HER-2

La determinació immunohistoquímica d'HER2 es realitza amb l'anticòs Herceptest de DAKO. El resultat s'avalua en el component infiltrant i la tinció de membrana seguint les guies clíniques de la ASCO/CAP (*Wolff, ASCO/CAP guidelines 2007*; prèviament no hi ha guies publicades per l'avaluació d'HER2)(193) i s'interpretava com:

- Negatiu: Una prova HER2 negativa correspon a un resultat per immunohistoquímica de 0 o 1+ per a l'expressió de proteïnes de la membrana cel·lular (no hi ha tinció o la tinció de membrana és feble i incompleta en qualsevol proporció de cèl·lules tumorals).
- Equívoc: Un prova HER 2 equívoca correspon a un resultat per immunohistoquímica 2+, una tinció de membrana completa però no uniforme o d'intensitat feble però amb una distribució circumferencial clara en com a mínim un 10% de cèl·lules.
- Positiu: Un prova HER2 positiva equival a un resultat per immunohistoquímica de 3+ per a l'expressió de proteïnes de membrana (definit com a una tinció intensa i uniforme en $>30\%$ de cèl·lules tumorals invasives).

La hibridació in situ cromogènica (CISH) es realitza en les casos de HER2 equívoc (2+). Es considera no amplifcació quan la relació HER2/CEP17 és inferior a 1,8 o hi ha una mitjana inferior a quatre còpies del gen HER2 per nucli per a sistemes sense sonda de control intern. Es considera amplifcació quan hi ha una mitjana de 6 còpies del gen/nucli per a sistemes de prova sense sonda de control intern o una relació HER2/CEP17 superior a 2.2.

* La nova actualització de les guies per l'avaluació de l'HER2 va aparèixer al 2014 i per tant ja no aplica a les pacients de la nostra sèrie.

4.3. PROCEDIMENTS DIAGNÒSTICS I TERAPÈUTICS (PROTOCOLS EXISTENTS DURANT ELS ANYS EN QUÈ S'INCLOUEN LES PACIENTS DE L'ESTUDI)

4.3.1. DIAGNÒSTIC

L'estudi inicial, i sempre que sigui possible, comprèn una mamografia, RMN de mama i ecografia axil·lar, tot i que aquesta última tècnica no s'implanta al nostre centre fins als 2005. El diagnòstic histològic es realitza a través de biòpsia amb agulla gruixuda de la lesió mamària, ja sigui guiada per ecografia o estereotàxia. Tota lesió objectivada *de novo* en la RMN requereix biòpsia diagnòstica sempre i quan no estigui prevista una mastectomia d'entrada. Si la lesió no es visualitza per ecografia i és sospitosa de malignitat, es procedeix a una biòpsia guiada per RMN (procediment implantat de forma reglada en el nostre centre des del 2010). Si l'ecografia axil·lar mostra adenopaties radiològicament sospitoses de malignitat es procedeix a la PAAF del gangli.

L'informe anatomopatològic de la biòpsia inicial inclou el tipus histològic, el grau i els factors pronòstics, és a dir, la positivitat del RE i RP, el percentatge de Ki67 i la positivitat d'HER2. Cal remarcar però, que en el nostre centre fins al gener del 2010 els factors pronòstics s'avaluaven en la peça quirúrgica. Si es procedeix a la PAAF de l'adenopatia, s'analitza la positivitat o no per cèl·lules malignes.

4.3.2. TRACTAMENT QUIRÚRGIC

La cirurgia oncològica del càncer de mama es realitza des d'equips especialitzats inclosos dins els serveis de Cirurgia General i Ginecologia. Les tècniques quirúrgiques emprades inclouen la tumorectomia o segmentectomia, la mastectomia simple i la mastectomia radical modificada tipus Madden. Fins l'any 2005 a tota pacient diagnosticada de carcinoma infiltrant en la nostra institució se li realitzava un buidament ganglionar. Amb l'aparició de la tècnica de la biòpsia selectiva del gangli sentinella (BSGS) només aquelles pacients amb una PAAF positiva a l'ecografia axil·lar o afectació del gangli sentinella se sotmeten a la limfadenectomia dels nivells I i II. A partir del 2015 amb l'estudi Z0011 de Giuliano et al (100), es prescindeix del buidament ganglionar a totes aquelles pacients amb menys de 3 ganglis sentinel·les positius i tumors T1 i T2 quan la cirurgia és conservadora.

4.3.3 TRACTAMENT ADJUVANT

Després de la intervenció quirúrgica el tractament complementari pot incloure la radioteràpia i la quimioteràpia. La dosi, pauta i extensió de la radioteràpia es fa en base al protocol del centre vigent en el moment de l'estudi i s'administra, per norma general, després de la quimioteràpia.

Els criteris que defineixen l'administració i pauta de quimioteràpia adjuvant van variant des de l'inici de

l'estudi, a mesura que creix l'evidència sobre el benefici del tractament en funció de l'estadi i factors de risc. A grans trets però, s'aconsella una pauta sistèmica adjuvant a tota pacient a partir d'un pT1cpN0 tenint en compte però, altres factors com l'estat general de la pacient, comorbiditat i edat biològica i cronològica. Inicialment, la quimioteràpia adjuvant emprada en pacients amb càncer de mama triple negatiu inclou esquemes basats en antraciclins. L'aparició d'estudis que demostren que l'addició de taxans augmenta la supervivència d'aquestes pacients (al 2005 en ganglis positius i al 2010 en ganglis negatius), determina la incorporació d'aquests fàrmacs a les pautes de citostàtics emprades. Amb l'estudi de Jones et al. al 2006⁽¹¹⁴⁾ es comencen a paucar esquemes sense antraciclins en pacients amb tumors de petita mida i ganglis negatius. S'ha de tenir en compte també, que tot i que inicialment la quimioteràpia neoadjuvant s'administra a pacients amb neoplàsies localment avançades, és a partir de l'any 2011 amb l'evidència del seus múltiples beneficis entre ells el fort valor pronòstic per exemple en pacients amb CMTN, quan comença a incorporar-se en estadis més precoços, a partir de l'EI.

Els esquemes utilitzats en les pacients de l'estudi, varis d'ells dins assaigs clínics prospectius i aleatoritzats, inclouen:

FAC (Fluouracil 600 mg/m² + Doxorubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 dies per 6 cicles)

FEC (Fluouracil 600 mg/m² + Epirubicina 90 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 dies per 6 cicles)

TAC (Docetaxel 75 mg/m² + Doxorubicina 50 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² cada 21 dies per 6 cicles)

EC-D (Epirubicina 90 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 dies per 4 cicles seguit de docetaxel 100 mg/m² cada 21 dies per 4 cicles)

EC-P (Epirubicina 90 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 dies per 4 cicles seguit de paclitaxel 80 mg/m² dia 1, 8 i 15 cada 21 dies per 4 cicles)

TC (Docetaxel 75 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 dies per 6 cicles)

FEC-P (Fluouracil 600 mg/m² + Epirubicina 90 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 dies per 4 cicles seguit de paclitaxel 100 mg/m² setmanal durant 8 setmanes)

4.4. DESCRIPCIÓ DE VARIABLES

Es realitza una recollida de dades retrospectiva de la història clínica informatitzada de cada pacient. La data d'èxitus del malalt s'aconsegueix en base al registre hospitalari d'assistències i al registre de mortalitat del Departament de Salut de Catalunya.

Les variables recollides engloben:

- variables clíniques: data naixement, malaltia palpable
- variables radiològiques: patró mamografia, multicentricitat per mamografia, mida per RMN, morfologia RMN, multicentricitat per RMN, número segones lesions per RMN i confirmació ecogràfica i patològica, ús d'ecografia axil·lar i confirmació histològica de l'afectació ganglionar
- variables terapèutiques: data cirurgia, tipus cirurgia, necessitat de segona o tercera cirurgia per ampliació, pràctica de gangli sentinella o buidament ganglionar, ús de quimioteràpia i tipus, ús de radioteràpia
- variables histopatològiques: histologia, grau histològic, grau nuclear, component in situ, mida tumoral, invasió angiolímfàtica, necrosis, Ki67, afectació marges, ganglis extirpats i ganglis afectats, afectació capsular ganglionar, estadificació

- i variables pronòstiques: data i tipus de recaiguda (local, locoregional, segon tumor, tumor contra lateral o recaiguda sistèmica), data èxitus i causa de l'èxitus, data últim control i estat a últim control.

4.5. CONSIDERACIONS ÈTIQUES

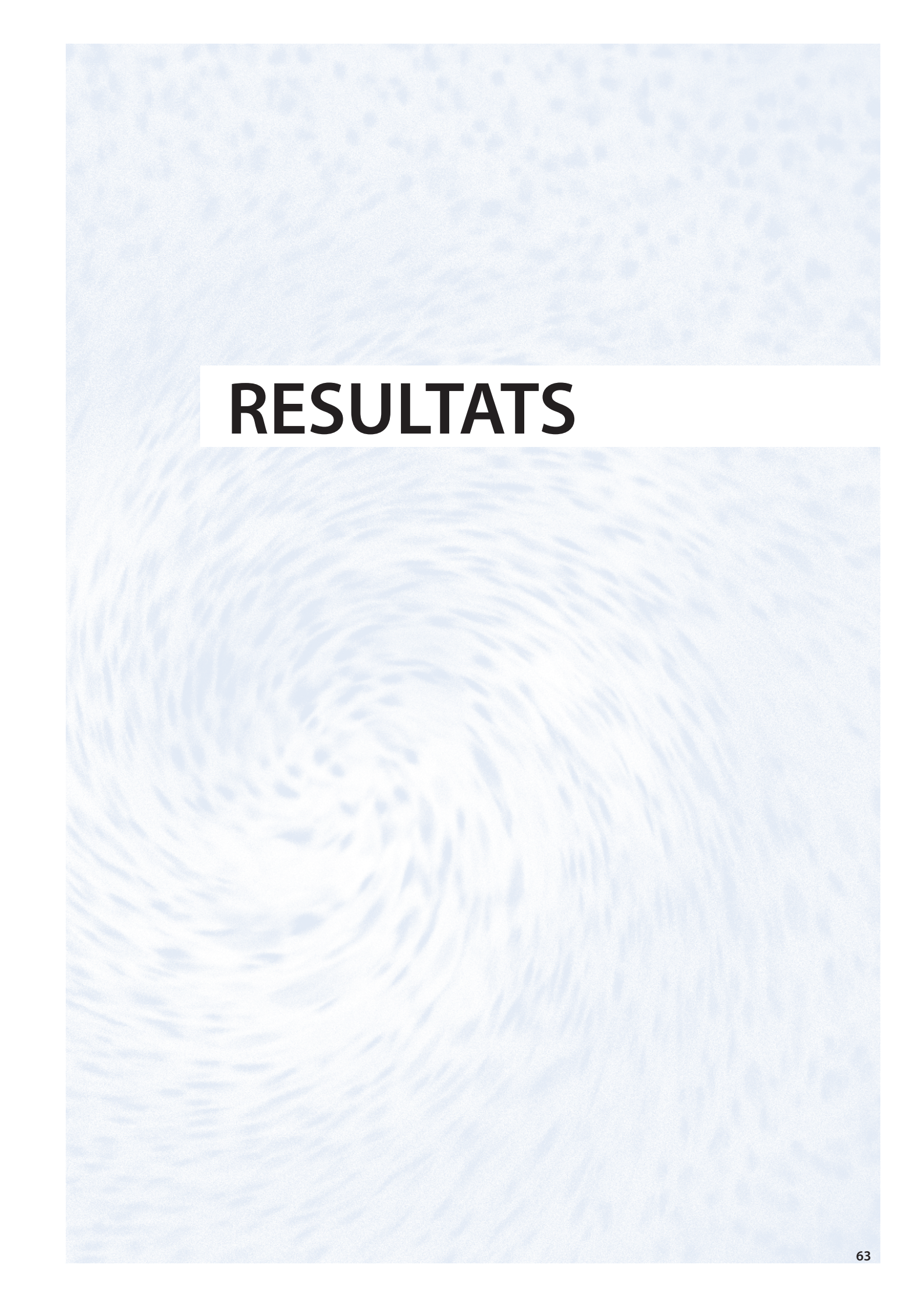
Es tracta d'una recollida de variables retrospectiva, no es recullen dades confidencials i es manté la privacitat durant el tractament estadístic d'aquestes dades. En tot moment s'ha aplicat el protocol habitual d'assistència als pacients i únicament es fa un anàlisi en base a les dades obtingudes de la història clínica mantenint l'anonimat de cada una de les pacients i sense cap intervenció o canvi terapèutic a la pràctica clínica habitual. (Estudi aprovat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica del Parc Taulí)

4.6. ANÀLISI ESTADÍSTIC

Les dades obtingudes s'agrupen en taules i gràfics. Les variables quantitatives com l'edat, el número de lesions localitzades a la RMN o el número de ganglis afectats per exemple, es resumeixen a través de la mediana i els seus rangs. Les variables qualitatives es resumeixen utilitzant freqüències absolutes i percentatges.

Utilitzant els criteris *STEEP* (*The Standardized Definitions for Efficacy End Points*) establerts al 2007 per proporcionar definicions estandarditzades dels objectius principals dels estudis d'adjuvència en càncer de mama, es defineix el temps de supervivència global des de la data de la cirurgia a la data d'èxitus per qualsevol causa o últim control i el temps de supervivència lliure de recaiguda des de la data de la cirurgia a la data de recaiguda o mort per qualsevol causa (excloent les segones neoplàsies contra laterals). (*Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0; JCO 2021; 39:2720-2731*). El temps de supervivència específica per càncer de mama es defineix des de la data de la cirurgia a la data de mort per càncer de mama.

Per l'anàlisi d'estimació de supervivència s'utilitza el mètode de *Kaplan i Meier* i per la comparació del temps de supervivència entre grups, el test de *Log-Rank* amb les seves variants. Per a l'anàlisi de l'associació estadística entre les diferents variables i la mort per càncer de mama i recaiguda s'utilitza el test de Pearson Chi-quadrat i el test exacte de Fisher. L'anàlisi univariant i multivariant es realitza mitjançant el test de regressió logística de Cox. L'anàlisi estadístic es realitza utilitzant el programa informàtic SPSS versió 28.0.0.0.

The background of the page is a light blue image showing concentric ripples on water, creating a sense of movement and depth. The ripples are more pronounced in the lower half of the page.

RESULTATS

5- RESULTATS

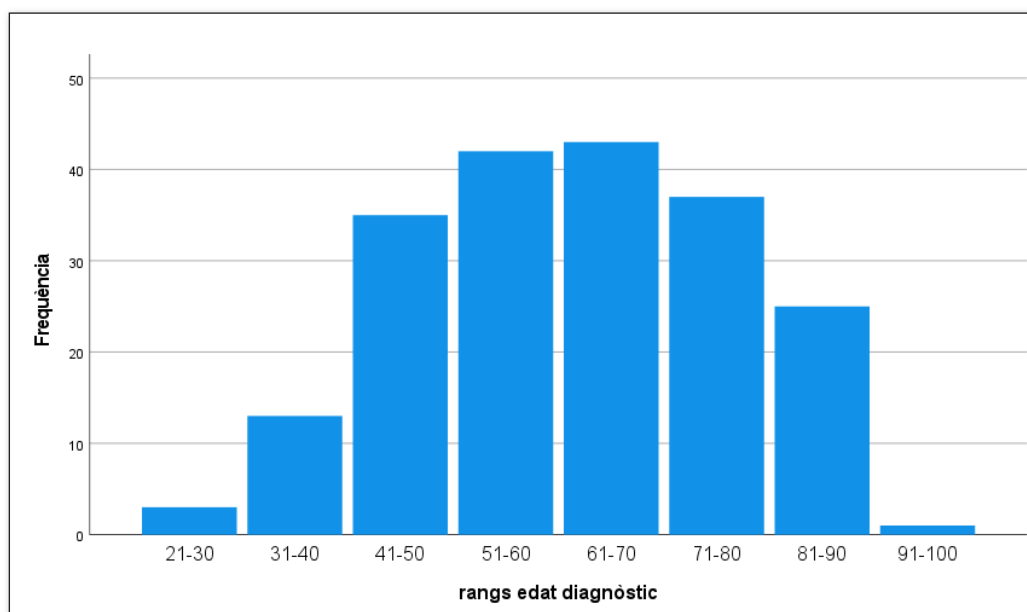
5.1. DESCRIPCIÓ DE LA SÈRIE

Entre el gener del 2000 i el desembre del 2014, cent noranta-nou dones van ser diagnosticades i intervingudes d'inici d'un carcinoma de mama localitzat no metastàtic, triple negatiu (RE i RP negatius, HER2 1+ o 2+ no amplificat), a la Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. Les edats estaven compreses entre els 24 i 90 anys, amb una mediana de 61 anys ⁽²⁴⁻⁹⁰⁾, 8 pacients amb menys de 35 anys i un 54.3% de les pacients amb malaltia palpable d'entrada (en 21 casos es desconeixia).

La taula 6 mostra la distribució de les pacients segons l'any de la cirurgia observant un descens en el número de pacients intervingudes d'inici a partir del 2011 coincidint amb l'ampliació de criteris per l'ús de la neoadjuvència.

Any diagnòstic	Número pacients	Percentatge
2000	21	10,6
2001	15	7,5
2002	16	8,0
2003	10	5,0
2004	10	5,0
2005	18	9,0
2006	12	6,0
2007	17	8,5
2008	14	7,0
2009	13	6,5
2010	19	9,5
2011	8	4,0
2012	7	3,5
2013	10	5,0
2014	9	4,5

Taula 6. Distribució dels casos segons l'any de la cirurgia



Gràfica 1. Distribució de les pacients segons el grup d'edat

5.1.1. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES RADIOLÒGIQUES

En la nostra sèrie la mamografia va ser la prova diagnòstica inicial en 185 dones, objectivant un nòdul en 148 d'elles com a troballa més freqüent (80 % del total de mamografies). Només un 7% de les pacients presentaven microcalcificacions i en un 3% no es veia la lesió per mamografia. Les 14 pacients sense aquesta prova diagnòstica, o bé tenien una mamografia externa de la que no disposem, o bé es procedia directament a l'ecografia del nòdul palpable. De les 185 mamografies realitzades en el nostre centre, 172 no presentaven multicentricitat.

La RMN mama es va dur a terme també en aquestes 185 pacients amb detecció d'una massa en 174 d'elles (94% del total de les RMN) i una mediana de 25 mm de diàmetre màxim de la lesió objectivada. Només en 3 casos no es va objectivar la lesió, i únicament en 34 ressonàncies es va demostrar multicentricitat (18.4 % del total de RMN) buscant la confirmació a través d'una ecografia "second-look" en 27 d'elles (les 7 restants eren subsidiàries a mastectomia d'entrada o es podia fer tumorectomia àmplia). De les 27 ecografies "second-look" realitzades, 24 van requerir biòpsia de la lesió per sospita de neoplàsia i 14 van ser positives per malignitat. D'aquestes 14 amb segona lesió confirmada, nou d'elles van precisar una mastectomia. En 3 pacients amb segones lesions per RMN, l'ecografia no les va visualitzar. En revisar la RMN de nou es va considerar que les lesions no tenien clares característiques de malignitat i es van seguir controls. No es va realitzar biòpsia per RMN tenint en compte que aquesta tècnica no es va implantar en el nostre centre fins al 2010. Cap d'aquestes 3 pacients van presentar recaiguda locoregional o segones neoplàsies posteriorment.

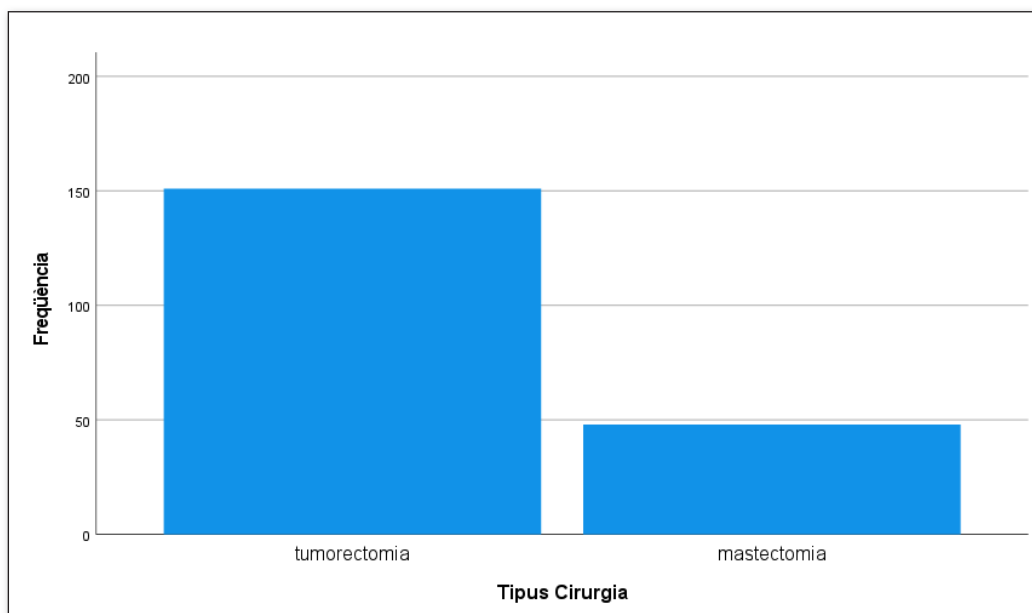
L'ecografia axil·lar es va dur a terme en 115 pacients (58%) (tècnica implantada en la nostra institució al 2005) i va ser positiva en el 12% de les realitzades.

Proves radiològiques	Número pacients (185 pacients amb mamografia i RMN)	Percentatge (%)
Mamografia	185	—
Multicentricitat	13	7.0% (total mamografies)
RMN	185	—
Multicentricitat	34	18.4% (total RMN)
Ecografia "second look"	27	14.6% (total RMN)
Ecografia "second look positiva	24	88.9% (total eco "second look")
BAG segona lesió positiva	14	51.8% (total "eco second look")
Eco axil·lar	115	62.2% (total pacients)
Eco axil·lar positiva	14	12% (total ecografies)

Taula 7. Descripció de les variables radiològiques

5.1.2. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES DE TRACTAMENT

Les 199 pacients incloses a la nostra sèrie van ser intervingudes després del diagnòstic. Cent cinquanta-i-una van ser sotmeses a una cirurgia conservadora (76%) i 48 pacients a mastectomia (24%).



Gràfica 2. Distribució de les pacients segons el tipus de cirurgia

La tècnica de BSGS (inclosa de forma sistemàtica en els nostres protocols de tractament a partir del 2005) es va practicar en 82 pacients (41%) de les 199 totals essent positiva en un 19.5% (16 pacients) d'aquestes. Totes elles van ser sotmeses a un buidament ganglionar posterior, ja que la preservació de la limfadenectomia amb gangli sentinella positiu i cirurgia conservadora no es va incorporar en els nostres protocols fins al 2015. Globalment, el buidament ganglionar es va realitzar en 123 pacients (62%), setze de les quals venien d'un gangli sentinella positiu. En 10 casos no es va fer estudi de l'aixella per edat i/o comorbiditat de la pacient. La mediana de ganglis estudiats va ser de 15⁽⁰⁻⁴⁹⁾.

De les 151 pacients en les que es va preservar la mama inicialment, disset van requerir una segona cirurgia per ampliació de marges (11%) i en només dues d'elles aquesta reintervenció va suposar una mastectomia. Cap pacient va precisar una tercera intervenció.

Procediments quirúrgics	Número pacients (199 totals)	Percentatge (%)
Tumorectomia	151	76%
Mastectomia	48	24%
Tècnica BSGS	82	41%
GS positiu	16	19.5% (de les BSGS)
Limfadenectomia	123	62%
No estudi axil·la	10	5%
Segona cirurgia per ampliació	17	11%
Segona cirurgia mastectomia	2	1%

Taula 8. Descripció de les variables quirúrgiques

Cent quaranta-nou pacients van rebre quimioteràpia adjuvant (74.9%) i 50 pacients no la van rebre, ja sigui perquè per benefici-risc no es considerava necessària o bé perquè es desestimava per condicions intrínseques a la pacient (edat, comorbiditat...). La majoria de les pautes administrades incloïen taxans

(el 58.4% del total dels esquemes prescrits) en combinació amb antraciclins i ciclofosfamida o bé únicament amb ciclofosfamida (9 pacients). El 41.6% restant de pacients van rebre quimioteràpia basada en antraciclins.

Tipus Quimioteràpia	Número pacients (199 totals)	Percentatge
FAC/FEC	62	31.2%
Combinació antraciclins i taxans (TAC, EC-D, EC-P i FEC-P)	78	39.2%
TC	9	4.5%
No quimioteràpia	50	25.1%

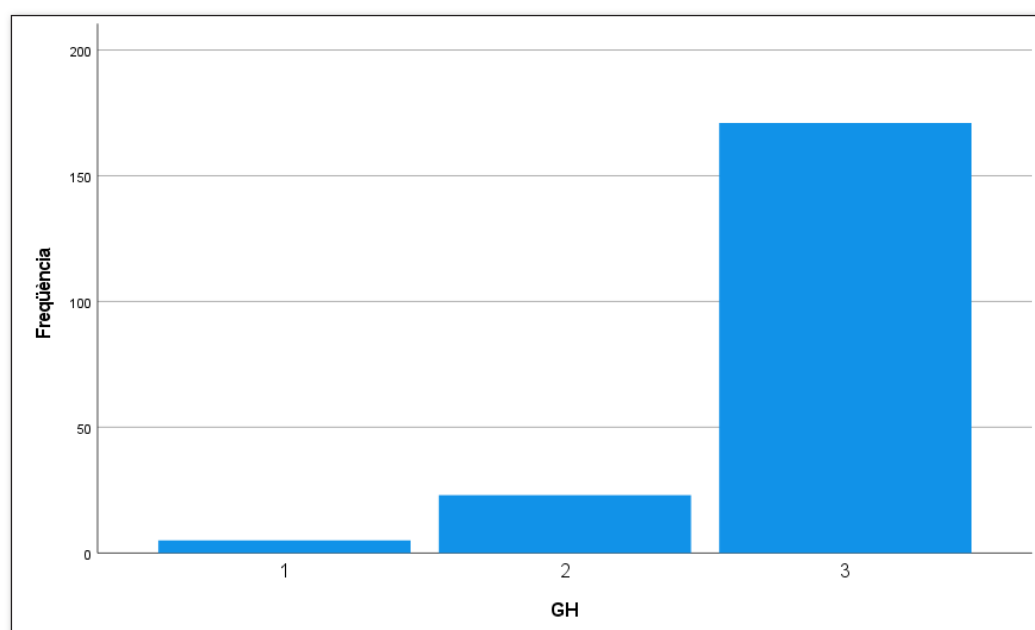
Taula 9. Descripció de les variables relacionades amb el tipus de pauta de quimioteràpia adjuvant.

La radioteràpia adjuvant va ser planificada a 161 pacients (81%), només en 15 d'elles després d'una mastectomia.

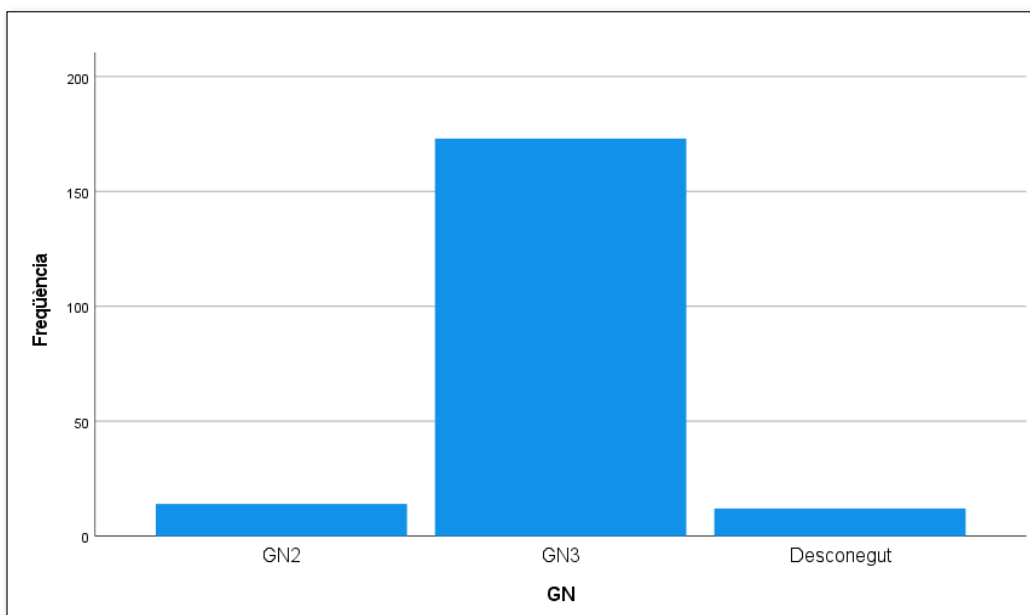
5.1.3. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES HISTOPATOLÒGIQUES

De les 199 neoplàsies, la gran majoria (141) eren el subtipus no especial. Només el 2.5% es van informar com a carcinoma lobulillar (5 pacients) i de les 53 restants, 38 eren medul·lars (20 d'aquestes eren medul·lars atípics), 3 papil·lars, 9 metaplàstics i només tres mostraven el subtipus adenoide quístic.

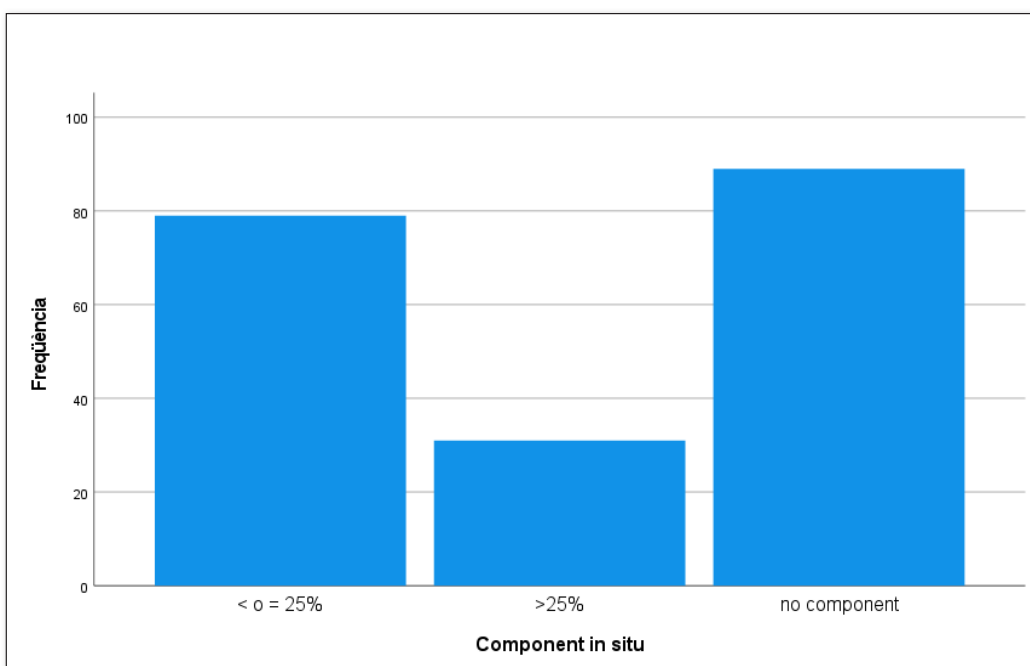
El 86% dels tumors eren GHIII i únicament un 2% tenien GHI. El 87% dels casos mostraven un grau nuclear 3 (GN) i tot i que no es va trobar cap grau nuclear 1, en 12 mostres no estava descrit. Només un 15.6% de les peces quirúrgiques constaven de més d'un 25% de carcinoma *in situ* i en contraposició, el 44.7% del total no presentaven component intraductal.



Gràfica 3a. Distribució de les pacients segons el GH.



Gràfica 3b. Distribució de les pacients segons el GN.

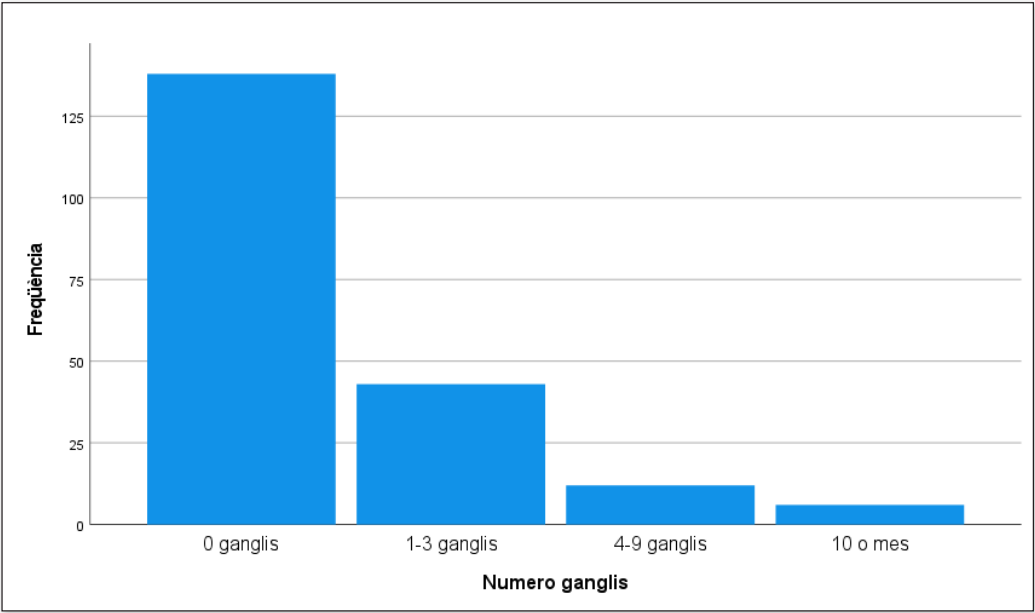


Gràfica 4. Distribució de les pacients segons el component intraductal.

Tenint en compte que la malaltia localment avançada es tractava amb quimioteràpia neoadjuvant, més del 90% de les lesions de la nostra sèrie tenien una mida inferior a 5 cm (T1 48.7%, T2 47.2%) i el 69.3% dels casos (138 en total) o bé no presentaven afectació ganglionar axil·lar, o aquesta era inferior a 4 ganglis (21.6%). Si ens centrem en els tumors T1 i T2, un 76.3% i un 66% no mostraven afectació adenopàtica respectivament mentre que un 18.6% en els T1 i un 24.5% en els T2 tenien entre 1 i 3 ganglis afectats (Taula 10).

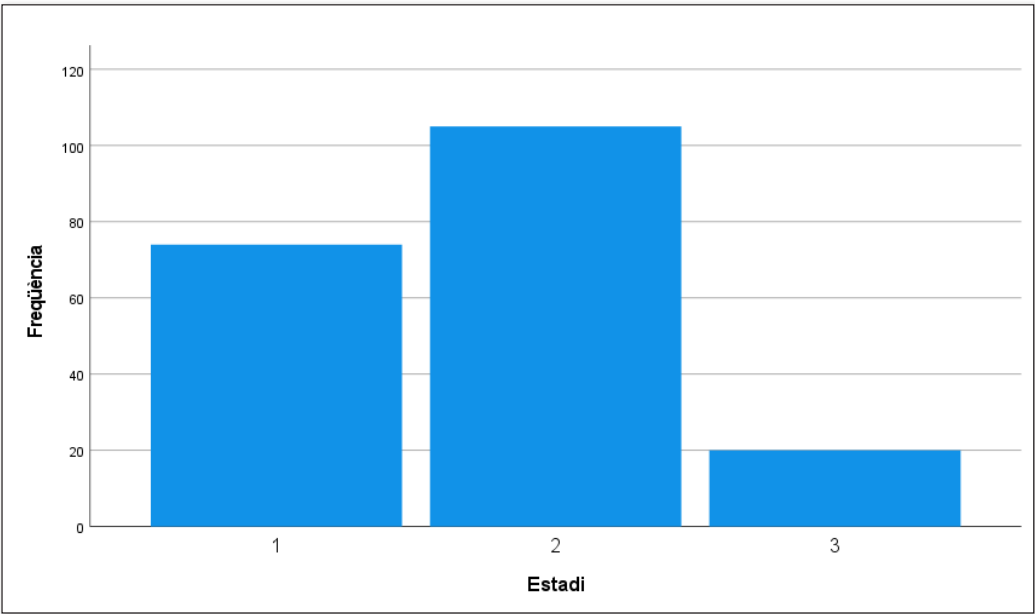
MIDA TUMORAL	0 ganglis	1-3 ganglis	4-9 ganglis	≥10 ganglis	Total
T1 (n,%)	74 (76.3%)	18 (18.6%)	4 (4.1%)	18 (1%)	97 (100%)
T2 (n,%)	62 (66%)	23 (24.5%)	7 (7.4%)	2 (2.1%)	94 (100%)
T3 (n,%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	7 (100%)
T4 (n,%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)

Taula 10.
Afectació ganglionar en funció de la mida tumoral



Gràfica 5. Distribució de les pacients segons el número de ganglis afectats.

Per estadis, la majoria de pacients van ser diagnosticades d’un estadi II patològic (105 pacients) mentre que els estadis III van ser minoria (20 pacients).



Gràfica 6. Distribució de les pacients segons l’estadi patològic.

La invasió angiolimfàtica es va objectivar en 33 casos (16.6%). S’observa com en el grup de pacients sense invasió angiolimfàtica, la majoria d’elles (un 75.9%) no presentaven afectació ganglionar i un 18.7% tenien entre 1 i 3 ganglis positius. S’observa una relació directa entre la invasió angiolimfàtica i l’afectació ganglionar $p<0.001$. (Taula 11)

INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA	0 ganglis	1-3 ganglis	4-9 ganglis	≥10 ganglis	Total
NO	126 (75.9%)	31 (18.7%)	7 (4.2%)	2 (1.2%)	166 (83.4%)
SI	12 (36.4%)	12 (36.4%)	5 (15.2%)	4 (12.1%)	33 (16.6%)

Taula 11. Afectació ganglionar en funció de la invasió angiolimfàtica

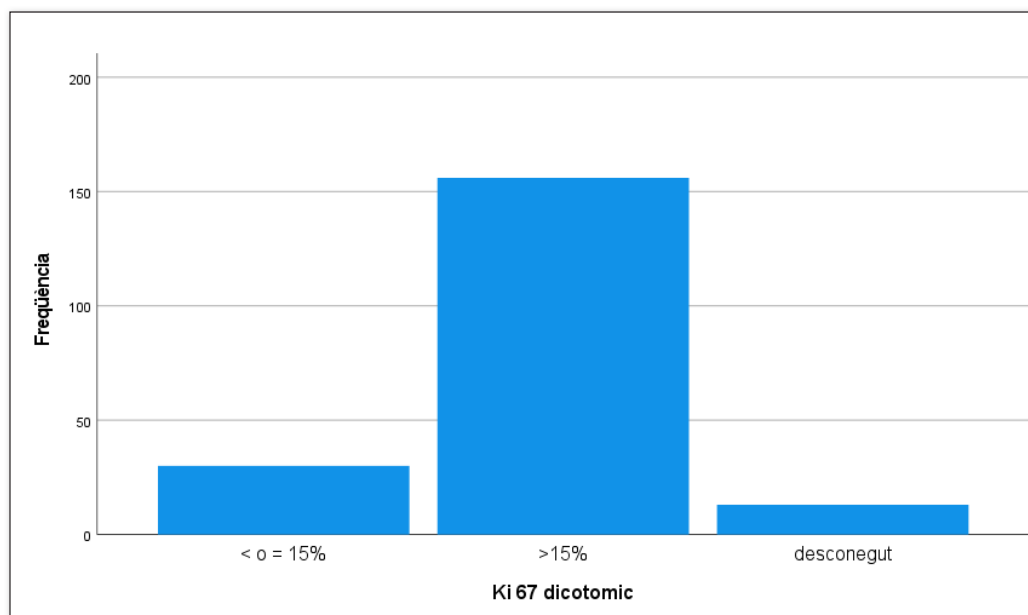
La necrosis intratumoral era present en el 52.3% de les neoplàsies.

Només un 14.8% dels casos amb malaltia ganglionar presentaven afectació única microscòpica (pN1mic) i un 29.5% mostraven afectació ganglionar capsular (18 pacients). Si bé aquesta invasió capsular era poc freqüent en pacients amb poca càrrega ganglionar (11.6%), el risc creixia de forma significativa a mesura que augmentaven el número de ganglis positius amb un 66.7% d'afectació capsular en pacients entre 4 i 9 ganglis i del 83% en aquelles amb 10 o més adenopaties positives ($p < 0,001$) (Taula 12).

AFFECTACIÓ GANGLIONAR	NO INVASIÓ CAPSULAR	SI INVASIÓ CAPSULAR	TOTAL
0 ganglis	138 (100%)	0 (0%)	138 (100%)
1-3 ganglis	38 (88.4%)	5 (11.6%)	43 (100%)
4-9 ganglis	4 (33.3%)	8 (66.7%)	12 (100%)
≥ 10 ganglis	1 (16.7%)	5 (83.3%)	6 (100%)

Taula 12. Número de ganglis afectats i relació amb l'extensió capsular ganglionar.

Amb la premissa inicial d'incloure únicament les pacients amb CMTN, el 100% dels diagnòstics presentaven RE i RP negatius i el 96% HER2 negatiu, ja fos per immunohistoquímica 1+ o 2+ amb FISH negatiu, tenint en compte que a 8 pacients diagnosticades a l'any 2000 no se'ls va fer l'estudi de l'HER2. Agafant com a punt de tall el 15%, el 78.5% de les mostres tenien un Ki67 elevat, superior al 15% però cal remarcar que en 13 pacients no està analitzat.



Gràfica 7. Distribució de les pacients segons el percentatge de Ki67.

Ki67	T1	T2	T3	T4
≤ 15%	18 (20.7%)	11 (12.1%)	1 (14.3%)	0 (0%)
> 15%	69 (79.3%)	80 (87.9%)	6 (85.7%)	1 (100%)
Total	87	91	7	1

Ki67	0 ganglis	1-3 ganglis	4-9 ganglis	≥10 ganglis
≤ 15%	23 (17.7%)	3 (7.9%)	4 (13.3%)	0 (0%)
> 15%	107 (82.3%)	35 (92.1%)	8 (66.7%)	6 (100%)
Total	130	38	12	8

Taules 13 i 14. Relació entre Ki67 i afectació ganglionar i mida tumoral.

Variables histopatològiques	Número pacients (199 totals)	Percentatge (%)
Tipus histològic		
CDI o no especial	141	70.9%
Carcinoma medul·lar	38	19.1%
Carcinoma papil·lar	3	1.5%
Carcinoma metaplàstic	9	4.5%
Carcinoma adenoide quístic	3	1.5%
Carcinoma lobular infiltrant	5	2.5%
Grau histològic		
GHI	4	2.5%
GHII	23	11.6%
GHIII	170	85.9%
Grau nuclear		
GNI	0	
GNII	14	7%
GNIII	173	87%
Desconegut	12	6%
Component intraductal		
No component	89	44.7%
Component ≤25%	77	39.7%
Component >25%	31	15.6%
Mida tumoral		
T1	97	48.7%
T2	94	47.2%
T3	7	3.5%
T4	1	0.5%
Afectació ganglionar		
0 ganglis	138	69.3%
1-3 ganglis	43	21.6%
4-9 ganglis	12	6.0%
≥ 10 ganglis	6	3.0%
Estadis patològics		
EI	74	37.2%
EII	105	52.8%
EIII	20	10.1%
Invasió angiolímfàtica		
Si	33	16.6%
No	166	83.4%
Necrosis tumoral		
Si	104	53.3%
No	95	47.7%
Afectació ganglionar capsular		
Si	18	9%
No	181	91%
Percentatge Ki67		
≤15%	30	15.1%
>15%	156	78.4%
Desconegut	13	6.5%

Taula 15. Descripció de les variables histopatològiques

5.1.4. DESCRIPCIÓ DE LA RECAIGUDA

Revisant l'evolució de la sèrie amb un seguiment fins febrer del 2022 (265 mesos), i una mediana de temps de seguiment de 144 mesos, només 47 de les 199 pacients van presentar una recaiguda (23.6%). En 3 casos, la recaiguda va ser locoregional, ja fos per aparició de malaltia a la cicatriu de la mastectomia (1 pacient) o

bé per recidiva en el llit tumoral de la cirurgia conservadora o àrees ganglionars (2 pacients). Vuit pacients van presentar un segon tumor (lesió en un altre quadrant o després de 3 anys de la primera cirurgia) i en 11 casos la reaparició de malaltia va ser contra lateral.

En 30 pacients es va evidenciar una recaiguda sistèmica (63.8% del total de recaigudes) essent majoritàriament visceral i amb afectació a SNC en 4 pacients.

Cinc pacients van presentar recaiguda sincrònica, principalment una recaiguda sistèmica (4 pacients) associada a una nova lesió, ipsi o contra lateral.

Tipus Recaiguda	Número pacients (47 recaigudes totals)	Percentatge
Locoregional	3	
Cicatriu mastectomia	1	
Llit tumoral cirurgia conservadora o àrees ganglionars	2	6.4%
Segon tumor	8	17%
Tumor contra lateral	11	23.4%
Sistèmica	30	
Visceral	29	
Òssia	10	63.8%
SNC	4	

Taula 16. Descripció del tipus de recaiguda

Si ens fixem en la recaiguda locoregional segons el tipus de cirurgia, un 6% de les pacients tractades amb cirurgia conservadora van presentar una recaiguda locoregional mentre que només ho van fer un 2.1% de les pacients intervingudes amb mastectomia, sense diferències significatives.

Al final del seguiment, 72 pacients havien sigut èxits (36.2%) i en 31 casos la causa de mort va ser secundària al càncer de mama (15.6%).

5.2. ANÀLISIS DE SUPERVIVÈNCIA

5.2.1. DEFINICIONS

Per a determinar els possibles factors pronòstics en l'evolució del càncer de mama triple negatiu de la nostra sèrie, cal establir les següents definicions:

1.- Període de reclutament: correspon al temps transcorregut entre l'inici de l'estudi (primera pacient inclosa) fins a la finalització del reclutament (última pacient intervinguda de càncer de mama triple negatiu inclosa).

La inclusió de les pacients es va iniciar al gener del 2000 i es va finalitzar al desembre del 2014 amb un període de reclutament total de 15 anys.

2.- Temps de seguiment: correspon al temps transcorregut des de l'inici del reclutament fins al final de l'estudi.

En la nostra sèrie, el temps de seguiment va ser de 265 mesos. Si es té en compte el període des de la fi del reclutament fins al final de l'estudi el seguiment va ser de 7 anys i 2 mesos, finalitzant-se al febrer del 2022.

3.- Succés d'interès: es considera succés d'interès als diferents esdeveniments clínics apareguts com a conseqüència del diagnòstic de càncer de mama triple negatiu.

Per a l'anàlisi de supervivència realitzat es van considerar els següents esdeveniments clínics:

- Progressió de malaltia:** recaiguda de la malaltia a nivell locoregional, segon tumor o recaiguda a distància. S'exclouen les noves neoplàsies contra laterals.
- Mort per càncer de mama:** èxitus de la pacient com a conseqüència del càncer de mama.
- Mort per qualsevol causa:** èxitus de la pacient com a conseqüència del càncer de mama o per qualsevol altra causa no relacionada amb la malaltia.

4.- Temps de supervivència: és el temps inclòs des que una pacient entra a l'estudi fins que apareix l'esdeveniment d'interès.

Considerant els successos de progressió o mort, es contemplen per l'anàlisi de supervivència els següents temps de supervivència:

- Supervivència global:** temps transcorregut des de la data de la cirurgia a la data d'èxitus per qualsevol causa o últim control.
- Supervivència lliure de recaiguda:** temps transcorregut des de la data de la cirurgia a la data de recaiguda o mort per qualsevol causa (excloent les segones neoplàsies contra laterals).
- Supervivència específica per càncer de mama:** temps transcorregut des de la data de la cirurgia a la data de mort per càncer de mama.

Per l'anàlisi d'estimació de supervivència s'utilitza el mètode de *Kaplan i Meier* i per la comparació del temps de supervivència entre grups, el test de *Log-Rank* amb les seves variants.

5.2.2. SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

En finalitzar l'estudi al febrer del 2022, la mediana de temps de seguiment era de 144 mesos (8-265). Al final del seguiment, 265 mesos, 72 pacients havien sigut èxitus del total de les 199 pacients intervingudes d'inici de càncer de mama triple negatiu (36.2%).

L'anàlisi de supervivència global utilitzant el mètode de Kaplan i Meier va mostrar una probabilitat de supervivència global als 5 anys del $80.3\% \pm 2.8$ i una probabilitat de supervivència global als 10 anys del $73.7\% \pm 3.2$ no arribant a aconseguir la mediana de temps de supervivència global en concloure l'estudi. (Figura 1).

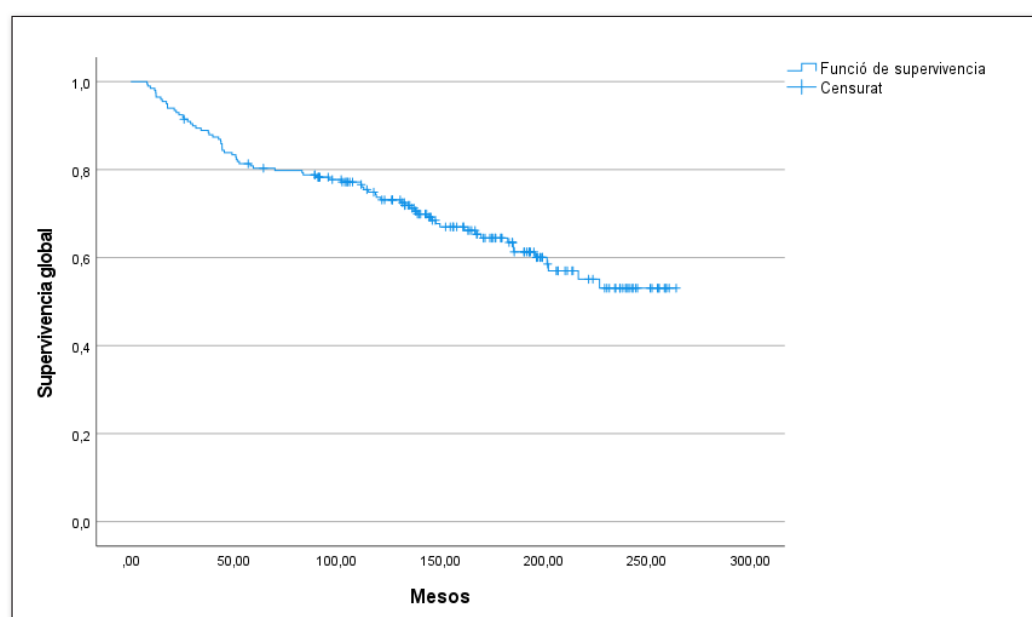


Figura 1. Supervivència global.

Estat últim control	Freqüència
Viu sense malaltia	116
Viu amb malaltia	4
Mort sense malaltia	41
Mort amb malaltia	31
Perdut amb malaltia	1
Perdut sense malaltia	6
TOTAL	199 (100%)

Taula 17. Descripció de la situació de totes les pacients per la supervivència global al final de l'estudi.

5.2.3. SUPERVIVÈNCIA ESPECÍFICA PER CÀNCER DE MAMA

De les 72 pacients que havien sigut èxits en el període de l'estudi, es va observar que en 31 casos la causa de la mort va ser per càncer de mama (43%). Utilitzant el mètode de Kaplan i Meier, la probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys va ser del $85.1\% \pm 2.6$ mantenint-se la mateixa probabilitat als 10 anys ($85.1\% \pm 2.6$) (Figura 2).

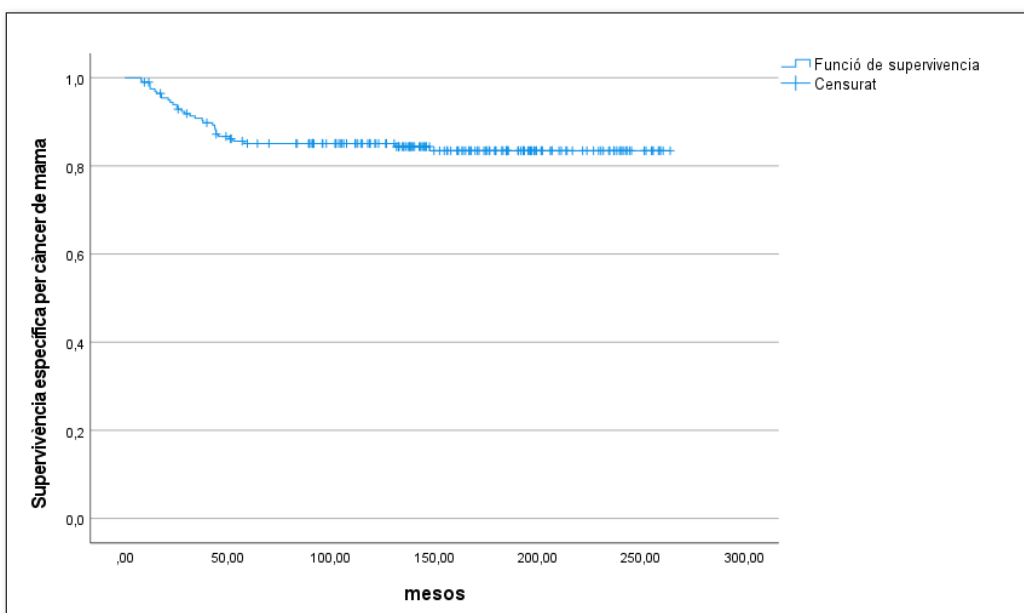


Figura 2. Supervivència específica per càncer de mama.

5.2.4. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA

La mediana de temps a la recaiguda observat per a les pacients que van presentar la progressió exclouent les neoplàsies contra laterals úniques va ser de 26 mesos ⁽⁴⁻¹⁷⁶⁾ i la mediana de temps a la recaiguda sistèmica va ser de 20 mesos ⁽¹⁴⁻²⁵⁾. Durant l'estudi es van observar 47 progressions (23.6%). Si s'exclouen les 8 pacients que ho van fer en forma de segon tumor contra lateral com a única localització, el percentatge de recaigudes és del 19.6%. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys va ser del $83.5\% \pm 2.7$ i la probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 10 anys va ser del $81.1\% \pm 2.9$ (Figura 3).

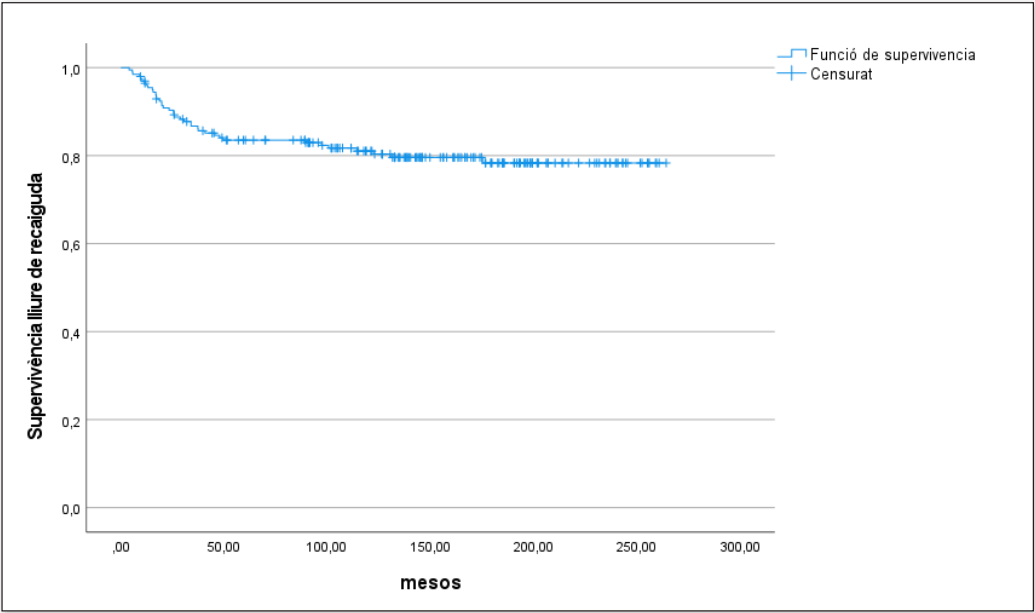


Figura 3. Supervivència lliure de recaiguda.

5.3. FACTORS PRONÒSTICS PER SUPERVIVÈNCIA ESPECÍFICA PER CÀNCER DE MAMA I SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA

En la taula 13 es presenten tots els possibles factors pronòstics avaluats en el present estudi usats com a variables independents i en base a les variables analitzades anteriorment.

FACTORS PRONÒSTICS	
Variables dependents de la pacient	Edat Malaltia palpable
Variables radiològiques	Multicentricitat per RMN
Variables de tractament	Tipus cirurgia Tractament amb quimioteràpia Esquema de quimioteràpia
Variables histopatològiques	Grau histològic Grau nuclear Component intraductal Mida Tumoral Afectació ganglionar Estadis patològics Invasió angiolimfàtica Presència de necrosis Afectació capsular ganglionar Percentatge Ki67

Taula 18. Factors pronòstics avaluats.

L'anàlisi de supervivència segons aquests factors pronòstics es va realitzar pels esdeveniments: mort secundària a càncer de mama i progressió de malaltia (excloent neoplàsies contra laterals)

Per a l'anàlisi d'estimació de supervivència s'utilitza el mètode de *Kaplan i Meier* i per la comparació del temps de supervivència entre grups, el test de *Log-Rank* amb les seves variants.

Variables analitzades	Mort per càncer de mama		Recaiguda no contralateral	
	Si (%)	No (%)	Si (%)	No (%)
Edat <50 anys	7 (13.7%)	44 (86.3%)	11 (21.6%)	62 (78.4%)
Edat 50-65 anys	9 (12.7%)	62 (87.3%)	13 (18.3%)	58 (81.7%)
Edat >65 anys	15 (19.5%)	62 (80.5%)	15 (19.5%)	40 (80.5%)
Malaltia palpable	24 (22.0%)	85 (78.0%)	28 (25.7%)	81 (74.3%)
No malaltia palpable	6 (8.7%)	63 (91.3%)	10 (14.5%)	59 (85.5%)
Desconegut	1 (4.8%)	20 (95.2%)	1 (4.8%)	20 (95.2%)
Multicentricitat a RMN	5 (14.7%)	29 (85.3%)	6 (17.6%)	28 (82.4%)
No multicentricitat a RMN	23 (15.2%)	128 (84.8%)	30 (19.9%)	121 (80.1%)
Desconegut	3 (23.1%)	10 (76.9%)	3 (23.1%)	11 (76.9%)
Tumorectomia	18 (11.9%)	133 (88.1%)	26 (17.2%)	125 (82.8%)
Mastectomia	13 (27.1%)	35 (72.9%)	13 (27.1%)	35 (72.9%)
Quimioteràpia	19 (12.8%)	130 (87.2%)	25 (16.8%)	124 (83.2%)
No quimioteràpia	12 (24.0%)	38 (76.0%)	14 (28.0%)	36 (72.0%)
Quimioteràpia amb antraciclins	9 (14.5%)	53 (85.5%)	11 (17.7%)	51 (82.3%)
QT amb antraciclins i taxans	10 (12.8%)	68 (87.2%)	13 (16.7%)	65 (83.3%)
Esquema TC	0 (0%)	9 (100%)	1 (11.1%)	8 (88.9%)
Grau histològic I	1 (20.0%)	4 (80.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)
Grau histològic II	0 (0%)	23 (100%)	0 (0%)	23 (100%)
Grau histològic III	30 (17.5%)	141 (82.5%)	37 (21.6%)	134 (78.4%)
Grau nuclear 2	3 (21.4%)	11 (78.6%)	3 (21.4%)	11 (78.6%)
Grau nuclear 3	25 (14.5%)	148 (85.5%)	32 (18.5%)	141 (81.5%)
Desconegut	3 (25.0%)	9 (75.0%)	4 (33.3%)	8 (66.7%)
Carcinoma intraductal ≤25%	26 (15.5%)	142 (84.5%)	33 (19.6%)	135 (80.4%)
Carcinoma intraductal >25%	5 (16.1%)	26 (83.9%)	6 (19.4%)	25 (80.6%)
T1	7 (7.2%)	90 (92.8%)	13 (13.4%)	84 (86.6%)
T2	19 (20.2%)	75 (79.8%)	21 (22.3%)	73 (77.7%)
T3	4 (57.1%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)
T4	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
N0	11 (8.0%)	127 (92.0%)	16 (11.6%)	122 (88.4%)
N1-3	9 (20.9%)	34 (79.1%)	11 (25.6%)	32 (74.4%)
N4-9	6 (50.0%)	6 (50.0%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)
N≥10	5 (83.3%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)
EI	4 (5.4%)	70 (94.6%)	9 (12.2%)	65 (87.8%)
EII	15 (14.3%)	90 (85.7%)	17 (16.2%)	88 (83.8%)
EIII	12 (60.0%)	8 (40.0%)	13 (65.0%)	7 (35.0%)
Invasió angiolimfàtica	12 (36.4%)	21 (63.6%)	14 (42.4%)	19 (57.6%)
No invasió angiolimfàtica	19 (11.5%)	147 (88.5%)	25 (15.1%)	141 (84.9%)
Presència de necrosis	14 (13.5%)	90 (86.5%)	18 (17.3%)	86 (82.7%)
No presència de necrosis	17 (17.9%)	78 (82.1%)	21 (22.1%)	74 (77.9%)
Afectació capsular ganglionar	10 (55.6%)	8 (44.4%)	11 (61.1%)	7 (38.9%)
No afectació capsular ganglionar	21 (11.6%)	160 (88.4%)	28 (15.5%)	153 (84.5%)
Ki67 ≤15%	7 (23.3%)	23 (76.7%)	8 (26.7%)	22 (73.3%)
Ki67 >15%	22 (14.1%)	134 (85.9%)	28 (17.9%)	128 (82.1%)
Desconegut	2 (15.4%)	11 (84.6%)	3 (23.1%)	10 (76.9%)

Taula 19. Distribució dels esdeveniments mort per càncer de mama i recaiguda no contra lateral segons les diferents variables analitzades.

5.3.1. EDAT I SUPERVIVÈNCIA

Quan s'analitza la supervivència en funció del rangs d'edat, un 48.4% de les morts objectivades durant l'estudi com a conseqüència del càncer de mama es van produir en pacients majors de 65 anys, un 29% en pacients entre 50 i 65 anys i un 22.6% en menors de 50 anys, no evidenciant cap èxitus en pacients de menys de 35 anys. La probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys en pacients menors de 50 anys era de $0,879 \pm 0,046$, la probabilitat de supervivència als 5 anys en pacients entre 50 i 65 anys era del $0,887 \pm 0,038$ i la probabilitat de supervivència als 5 anys en majors de 65 anys del $0,800 \pm 0,046$. En aplicar el test de Log-Rank es va obtenir una $p=0,296$ i, per tant, no es van observar diferències significatives en supervivència específica per càncer de mama entre els diferents grups d'edat. (Figura 4)

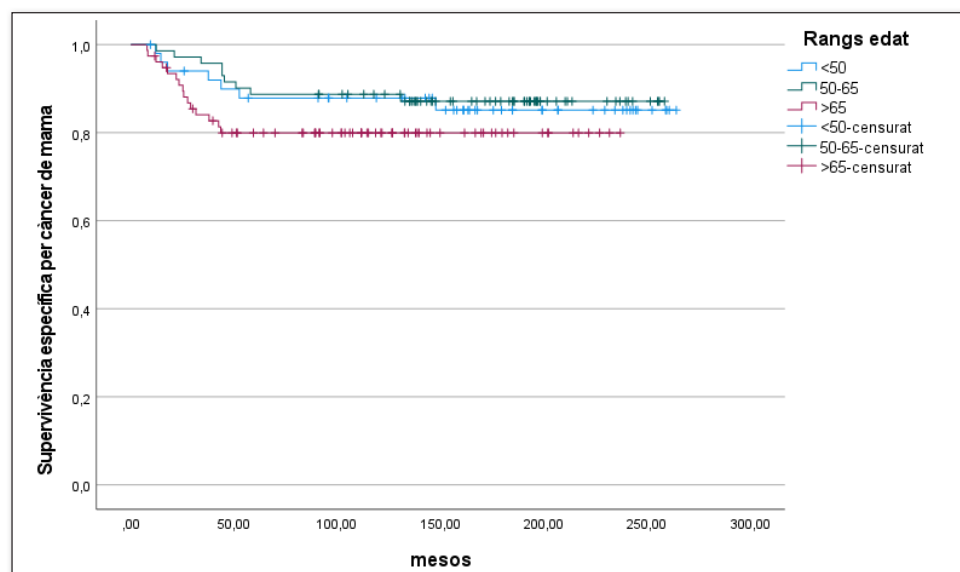


Figura 4. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció dels grups d'edat.

De les 39 recaigudes observades durant el seguiment, 11 es van confirmar en pacients <50 anys, 13 en pacients entre 50 i 65 anys i 15 en majors de 65 anys. Només 3 pacients amb menys de 35 anys van presentar una recaiguda i cap d'elles va ser sistèmica. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en pacients menors de 50 anys va ser del $0,858 \pm 0,050$, del $0,859 \pm 0,041$ en pacients entre 50 i 65 anys i del $0,799 \pm 0,046$ en pacients majors de 65 anys, sense mostrar diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log-Rank ($p=0,780$). (Figura 5).

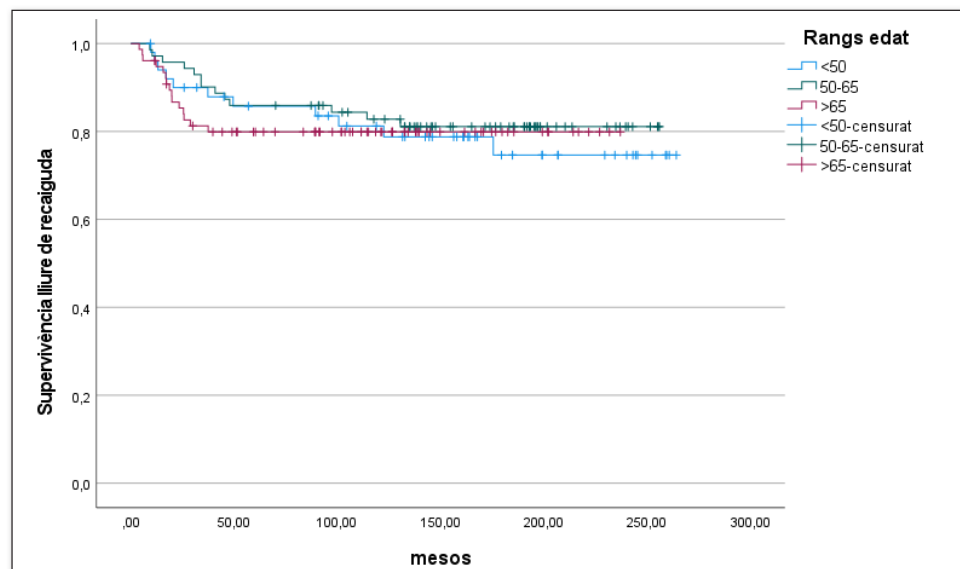


Figura 5. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció dels grups d'edat.

5.3.2. MALALTIA PALPABLE I SUPERVIVÈNCIA

De les 31 morts relacionades amb el càncer de mama que es van observar en el seguiment de l'estudi, en 24 d'elles la malaltia era palpable (77.4%) mentre que només en 6 pacients no hi havia anomalies a l'exploració (19.4%). Només un esdeveniment es va observar en el grup on no es té constància d'aquesta dada (21 pacients). L'anàlisi de supervivència específica per càncer de mama en funció de si hi havia o no malaltia palpable mostrava una probabilitat de supervivència als 5 anys de $0,781 \pm 0,040$ per les pacients amb malaltia palpable i del $0,928 \pm 0,031$ per aquelles amb exploració anodina. En aplicar el test de Log-Rank es va obtenir una $p=0.013$ evidenciant diferències estadísticament significatives (Figura 6).

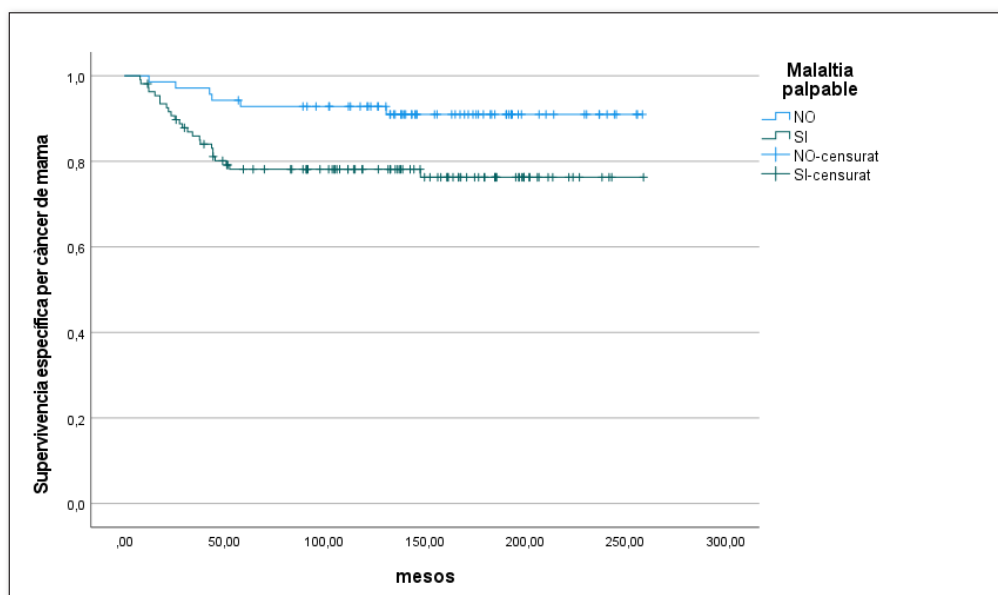


Figura 6. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de palpació de malaltia.

En el grup de pacients amb malaltia palpable es van produir un 26.6% de recaigudes mentre que només un 13% de les pacients sense malaltia palpable van presentar progressió. En calcular la supervivència lliure de recaiguda, les pacients amb malaltia palpable mostraven una probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys de $0,772 \pm 0,041$ i aquelles en les que no es palpava la lesió, la probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys era de $0,900 \pm 0,036$, amb diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log-Rank ($p=0.035$). (Figura 7).

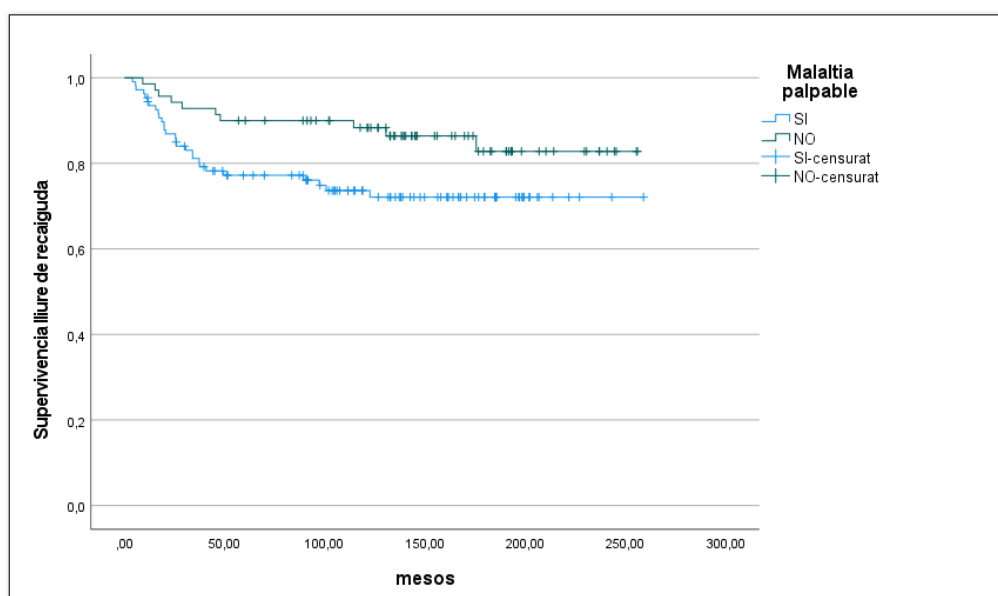


Figura 7. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de palpació de malaltia.

5.3.3. MULTICENTRICITAT PER RMN I SUPERVIVÈNCIA

De les 34 pacients en les que s'objectivava multicentricitat a la RMN, cinc van morir com a conseqüència del càncer de mama (14.7%) mentre que de les 151 en les que la RMN mostrava una lesió única, la mortalitat per càncer de mama va ser del 15.2%. La probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys en pacients amb multicentricitat a la RMN va ser del $0,853 \pm 0,061$ i del $0,859 \pm 0,029$ en pacients amb lesió única a la RMN. En el test de Log-Rank es va obtenir una $p=0.843$ i, per tant, no es van observar diferències significatives en supervivència específica per càncer de mama en funció de l'aparició de multicentricitat a la RMN. (Figura 8)

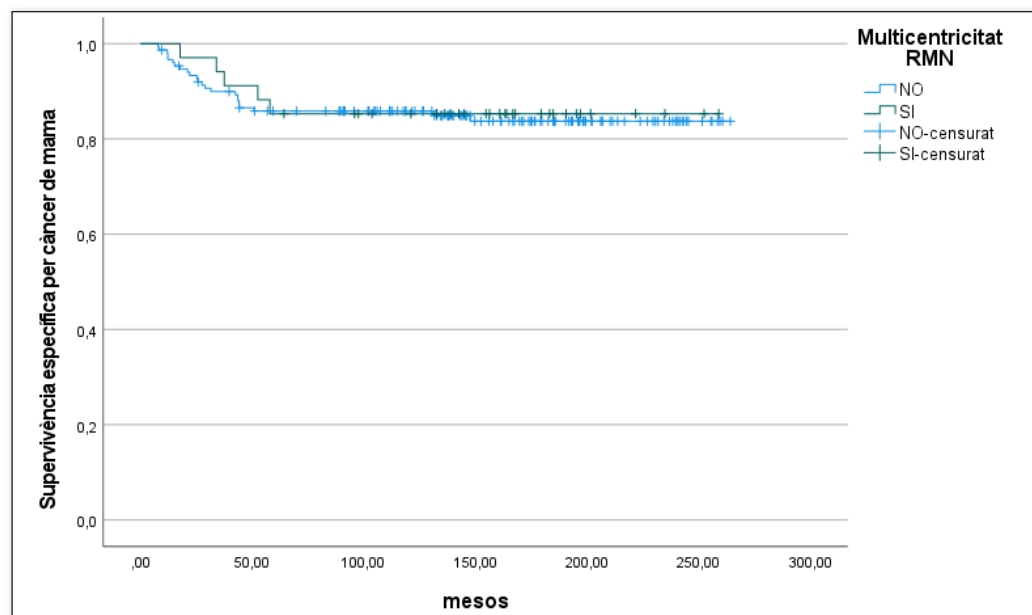


Figura 8. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de l'existència de multicentricitat a la RMN.

Sis pacients amb multicentricitat a la RMN i 30 pacients sense multicentricitat van presentar una recaiguda. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en pacients amb multicentricitat a la RMN va ser del $0,852 \pm 0,061$, la probabilitat de supervivència als 5 anys en pacients amb lesió única va ser del $0,838 \pm 0,030$. En aplicar el test de Log-Rank no es van apreciar diferències estadísticament significatives, $p=0.714$. (Figura 9)

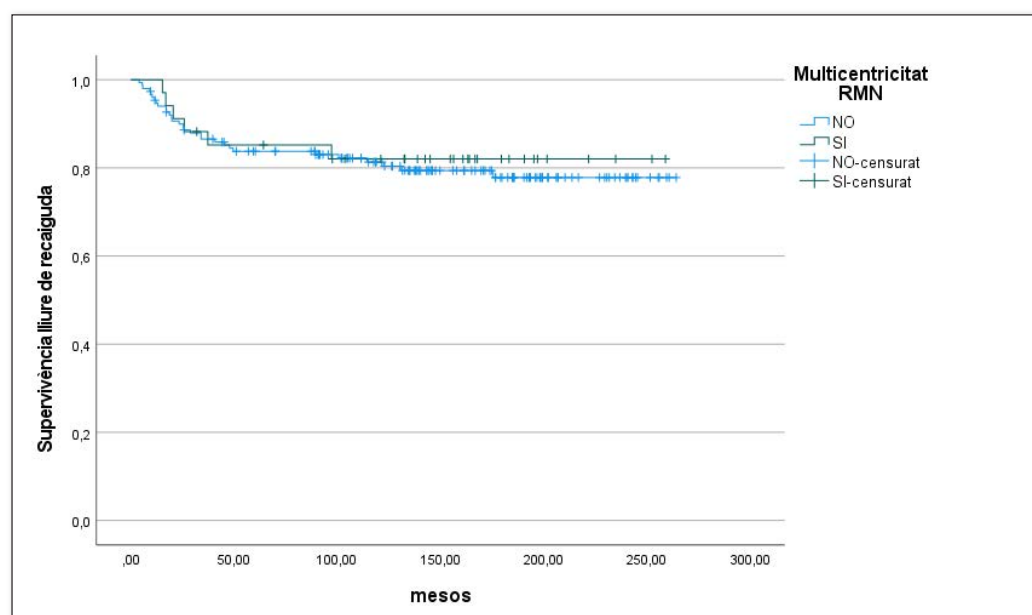


Figura 9. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de l'existència de multicentricitat a la RMN.

5.3.4. TIPUS DE CIRURGIA I SUPERVIVÈNCIA

Divuit pacients de les 151 intervingudes amb tumorectomia (11.9%) i 13 pacients de les sotmeses a mastectomia (27.1%) van ser èxits secundaris al càncer de mama. L'anàlisi de supervivència específica per càncer de mama en relació al tipus de cirurgia mostrava una probabilitat de supervivència als 5 anys de $0,886 \pm 0,026$ en pacients intervingudes amb cirurgia conservadora i del $0,737 \pm 0,065$ en les sotmeses a mastectomia, evidenciant diferències significatives en aplicar el test de Log Rank $p=0.006$ (Figura 10).

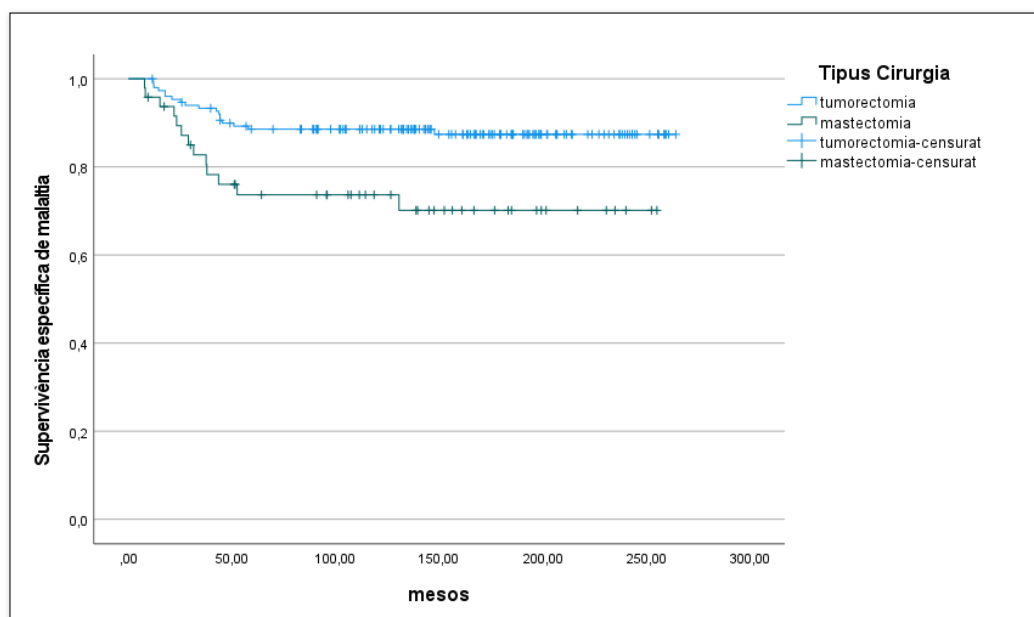


Figura 10. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció del tipus de cirurgia.

Vint-i-sis pacients de les 151 intervingudes amb tumorectomia (17.2%) i 13 pacients de les sotmeses a mastectomia (27.1%) van presentar una recaiguda. Les pacients intervingudes amb cirurgia conservadora mostraven una probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys de $0,865 \pm 0,028$ i aquelles intervingudes amb mastectomia la probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys era del $0,739 \pm 0,065$, sense diferències significatives en aplicar el test de Log Rank $p=0.072$ (Figura 11).

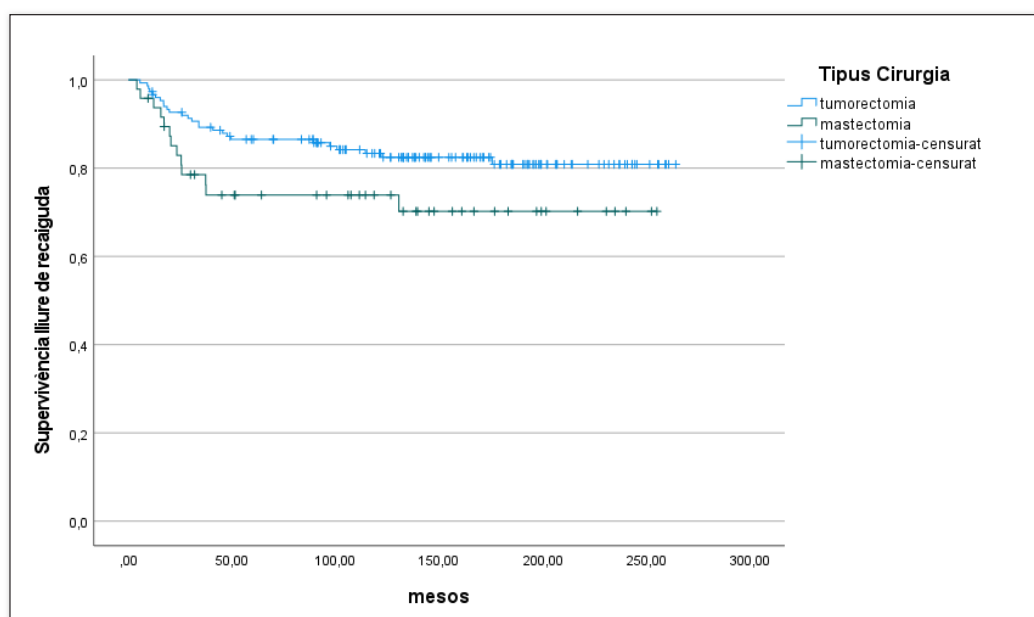


Figura 11. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció del tipus de cirurgia.

5.3.5. TRACTAMENT AMB QUIMIOTERÀPIA I SUPERVIVÈNCIA

Un 61.2% del total de morts relacionades amb el càncer de mama es van observar en el grup de pacients que havien rebut quimioteràpia i un 38.8% en el grup que no l'havien rebut. Si ens fixem però en el número de pacients de cada grup, només un 12.7% de les pacients amb tractament sistèmic van morir com a conseqüència del càncer de mama mentre que va ser del 24% en el grup que no el van rebre. L'anàlisi de supervivència específica per càncer de mama tenint en compte la indicació del tractament amb quimioteràpia mostrava una supervivència als 5 anys de $0,884 \pm 0,026$ en aquelles pacients que havien rebut el tractament citotàctic i del $0,748 \pm 0,063$ en aquelles sense tractament, amb diferències significatives en aplicar el test de Log Rank $p=0.019$ (Figura 12).

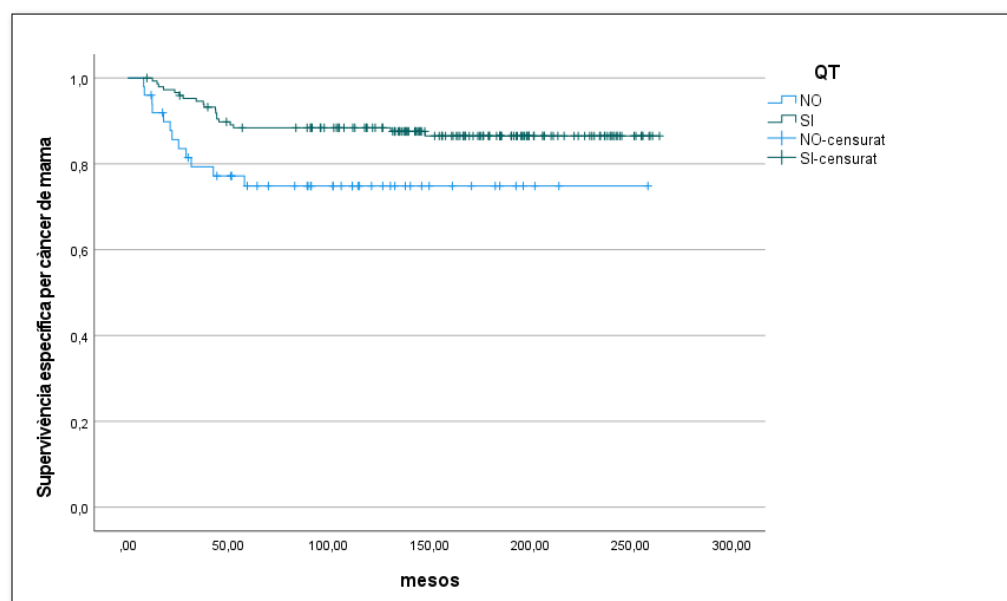


Figura 12. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de l'administració de quimioteràpia.

De les 39 recaigudes objectivades, 25 es van observar en el grup de pacients que havien rebut quimioteràpia i 14 en el grup que no l'havien rebut (16.8% i 28% del total de cada un dels grups). La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en les pacients que no havien rebut quimioteràpia va ser del $0,728 \pm 0,065$ i la probabilitat als 5 anys en el grup de pacients que l'havien rebut va ser del $0,871 \pm 0,028$, amb una $p=0.018$ aplicant el test de Log-Rank (Figura 13).

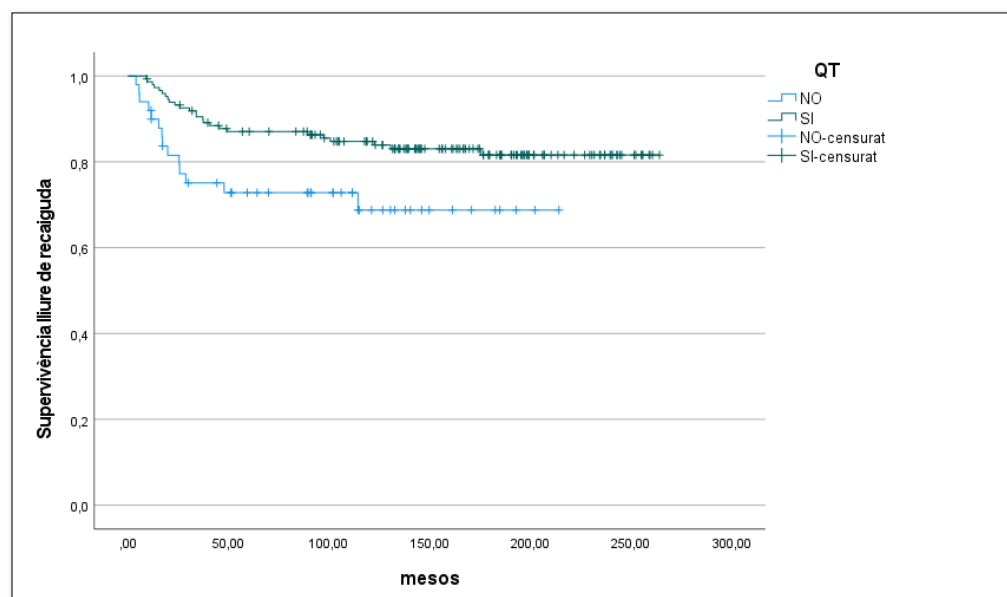


Figura 13. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de l'administració de quimioteràpia.

5.3.6. ESQUEMA DE QUIMIOTERÀPIA I SUPERVIVÈNCIA

De les 19 morts relacionades amb el càncer de mama que es van produir en el conjunt de pacients amb quimioteràpia, nou d'elles es van observar en el grup que havia rebut un esquema basat en antraciclins (FEC o FAC) mentre que les 10 restants van mostrar-se en les pacients amb una pauta de combinació d'antraciclins i taxans. Cap de les 9 pacients tractades amb un esquema TC van ser èxits per malaltia. La supervivència específica per càncer de mama als 5 anys en les pacients que van rebre un esquema FEC o FAC va ser del $0,887 \pm 0,040$ i del $0,869 \pm 0,039$ en aquelles amb esquemes de combinació. Tenint en compte que no existien esdeveniments en el grup de pacients amb esquema TC, no s'aplica cap test estadístic. (Figura 14).

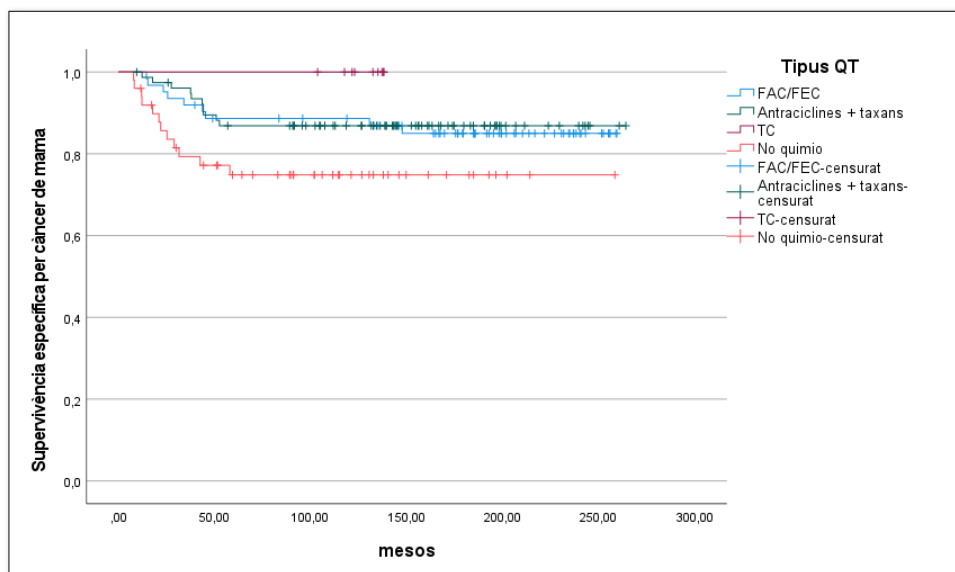


Figura 14. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció del tipus de quimioteràpia.

En analitzar les 39 recaigudes en funció de l'esquema de quimioteràpia utilitzat, el percentatge va ser similar en els diferents grups (44% amb esquemes d'antraciclins i un 52% amb esquemes d'antraciclins i taxans) excepte amb l'esquema TC on només es va observar una recaiguda en les 9 pacients que el van rebre. Catorze pacients que no havien rebut quimioteràpia van presentar una recaiguda. L'anàlisi de la supervivència lliure de recaiguda va mostrar una probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys del $0,870 \pm 0,043$ en pacients que havien rebut esquemes basats en antraciclins, del $0,869 \pm 0,039$ en aquelles que havien rebut esquemes basats en antraciclins i taxans i una probabilitat de supervivència als 5 anys del $0,889 \pm 0,105$ en pacients amb esquema TC, no mostrant diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log-Rank ($p=0.122$). (Figura 15).

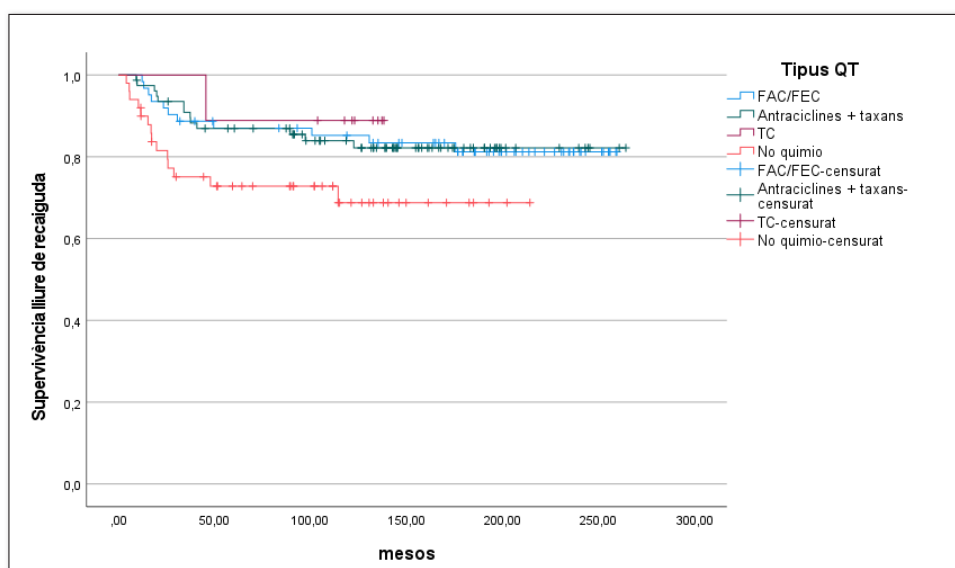


Figura 15. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció del tipus de quimioteràpia.

5.3.7. GRAU HISTOLÒGIC I SUPERVIVÈNCIA

El 85.9% de les pacients mostraven un grau histològic III i el 96.8% de les morts per càncer de mama es van produir en aquest grup (30 morts en 171 pacients). La única pacient que va ser èxitus fora d'aquesta cohort presentava un GHI. La probabilitat de supervivència específica per càncer de mama en pacients amb un grau histològic III era del $0,832 \pm 0,029$ als 5 anys. Donada la manca d'esdeveniments en el grup de pacients amb GHII, no s'aplica cap test estadístic. (Figura 16).

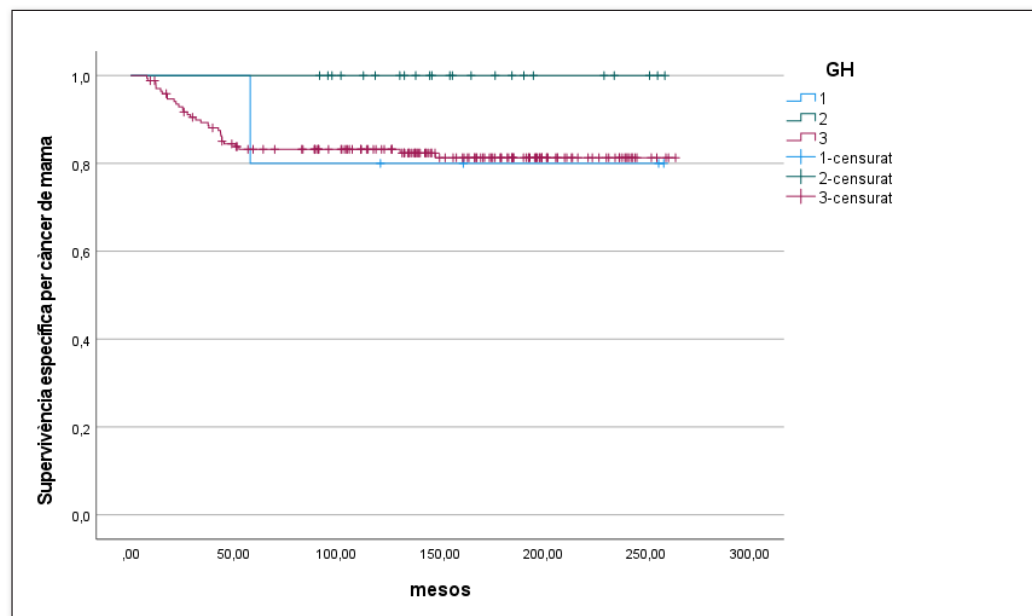


Figura 16. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció del grau histològic.

De forma similar, el 94.9% de les recaigudes es van objectivar en les pacients amb grau histològic III a la peça quirúrgica (37 recaigudes en 171 pacients). Les dues altres progressions es van produir en les pacients amb grau histològic I. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en pacients amb grau histològic III va ser del $0,814 \pm 0,030$ i del $0,800 \pm 0,179$ amb grau histològic I. Per manca d'esdeveniments en el grup de pacients amb GHII, no s'aplica cap test estadístic. (Figura 17).

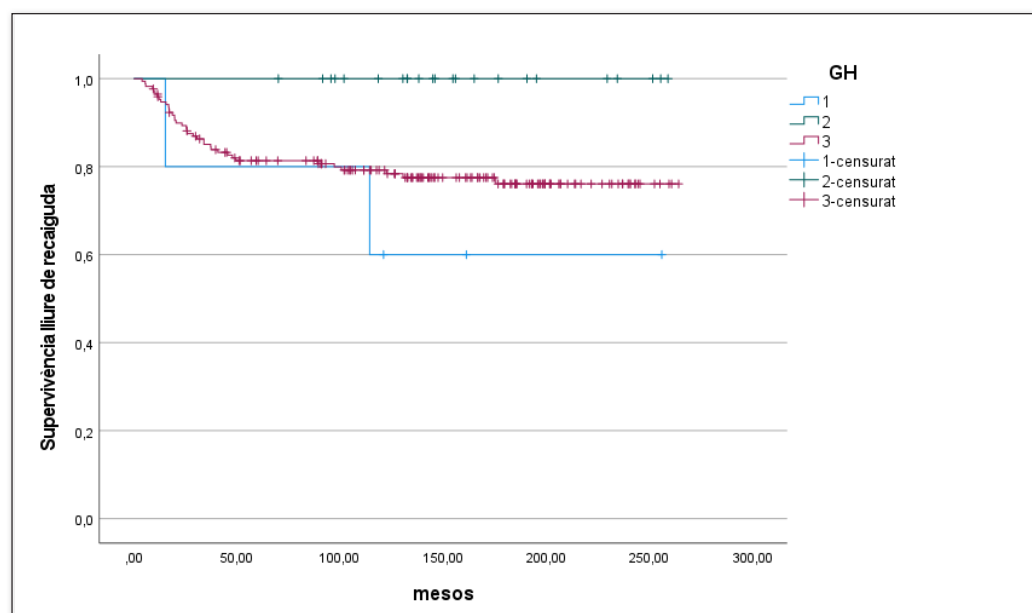


Figura 17. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció del grau histològic.

5.3.8. GRAU NUCLEAR I SUPERVIVÈNCIA

Tenint en compte que 173 pacients presentaven un grau nuclear 3, el 80.6% de les morts relacionades amb la neoplàsia es van objectivar en aquest subgrup (25 de les 31 totals). Si bé és cert que la mortalitat en el conjunt de pacients amb grau nuclear 2 era del 21.4% i del 14.5% amb grau nuclear 3, en 12 pacients no es va poder determinar el grau nuclear. En analitzar la supervivència específica per càncer de mama, les pacients amb grau nuclear 2 mostraven una supervivència als 5 anys del $0,786 \pm 0,110$ i aquelles amb el grau nuclear 3 del $0,864 \pm 0,026$, sense evidenciar diferències significatives en aplicar el test de Log Rank $p=0.569$. (Figura 18).

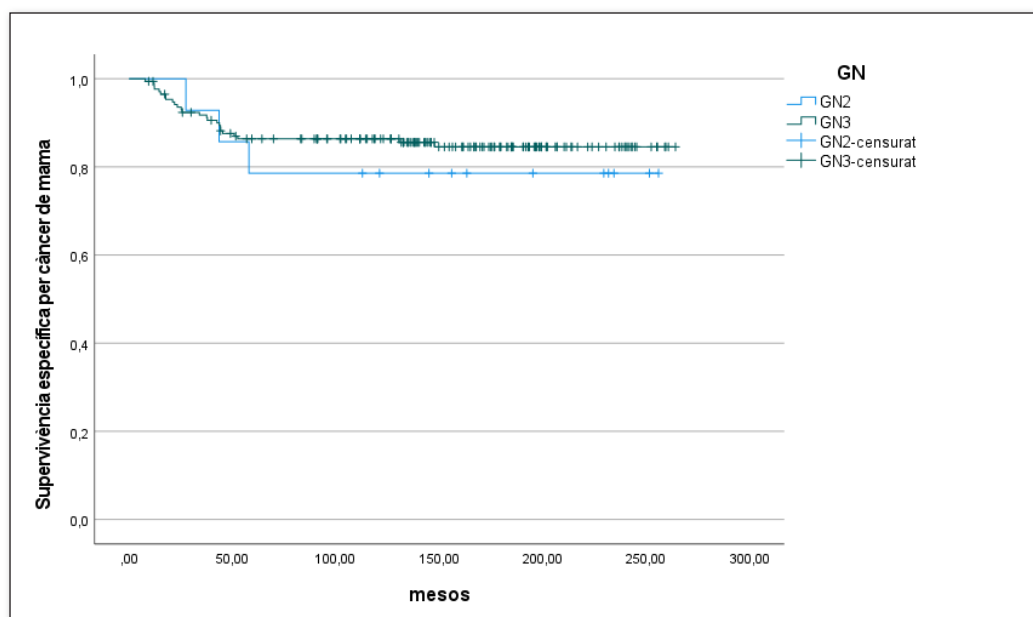


Figura 18. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció del grau nuclear.

De les 39 recaigudes objectivades, 32 d'elles es van produir en les 173 pacients amb grau nuclear 3 (18.5% en aquest subgrup) mentre que 3 van ser en les 14 pacients amb grau nuclear 2 (21.4% del total de grau nuclear 2) comptant que desconeixem el grau en 12 pacients. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en les pacients amb grau nuclear 3 va ser del $0,845 \pm 0,028$. En les pacients amb grau nuclear 2, la probabilitat als 5 anys va ser del $0,786 \pm 0,110$, sense objectivar diferències estadísticament significatives ($p=0.798$). (Figura 19).

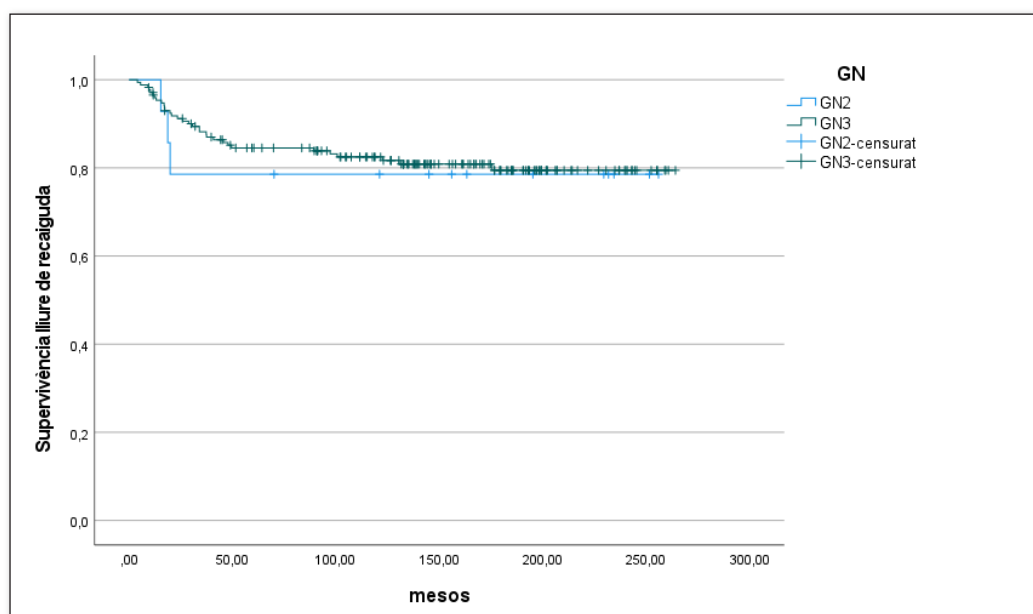


Figura 19. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció del grau nuclear.

5.3.9. COMPONENT INTRADUCTAL I SUPERVIVÈNCIA

Un 84.4% de les pacients de l'estudi (168 pacients) mostraven igual o menys del 25% de carcinoma intraductal i en un 53% d'aquestes no s'evidenciava malaltia intraductal. Un 15.5% d'aquestes 168 pacients van morir a causa de la malaltia neoplàsica. De les 31 pacients amb més del 25% de component, cinc van ser èxits com a conseqüència del càncer de mama (16.1%). L'anàlisi de supervivència específica per càncer de mama tenint en compte el component intraductal mostrava una probabilitat de supervivència als 5 anys de $0,871 \pm 0,060$ en aquells casos amb component $>25\%$ i de $0,847 \pm 0,028$ quan el component intraductal era $\leq$ al 25%, sense diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log Rank ($p=0.958$). (Figura 20).

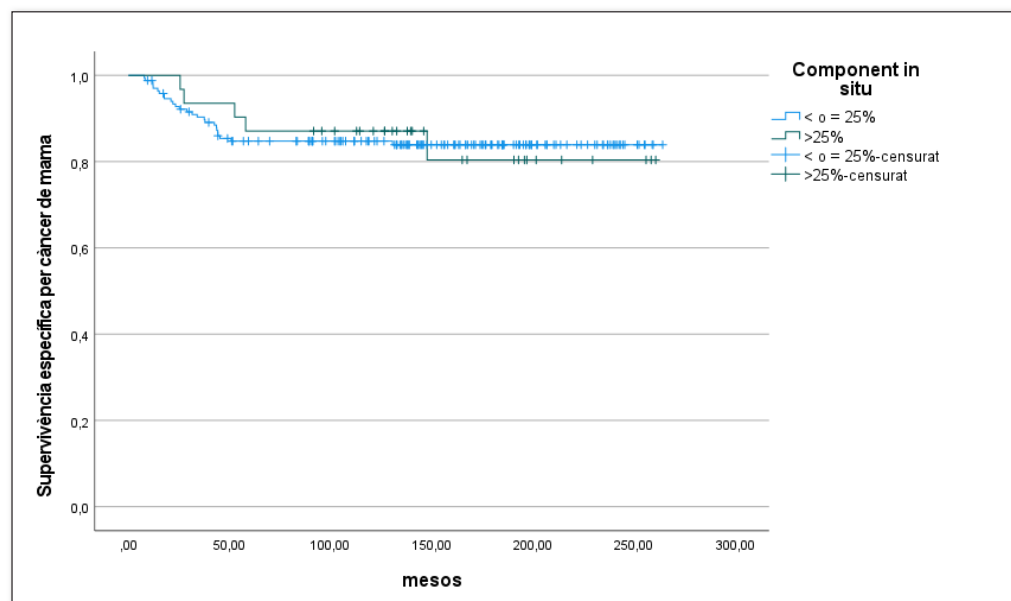


Figura 20. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció del component intraductal.

Sis de les trenta-una pacients amb més del 25% de component intraductal a la peça quirúrgica van recaure de la malaltia mentre que en el grup de pacients amb escàs o no component intraductal, el número d'esdeveniments va ser de 33 de 168 pacients. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en el grup amb poc o nul component intraductal ($\leq 25\%$) era de $0,829 \pm 0,030$ mentre que la probabilitat als 5 anys en pacients amb $>25\%$ de component era de $0,871 \pm 0,060$ sense mostrar tampoc diferències estadísticament significatives ($p=0.877$). (Figura 21).

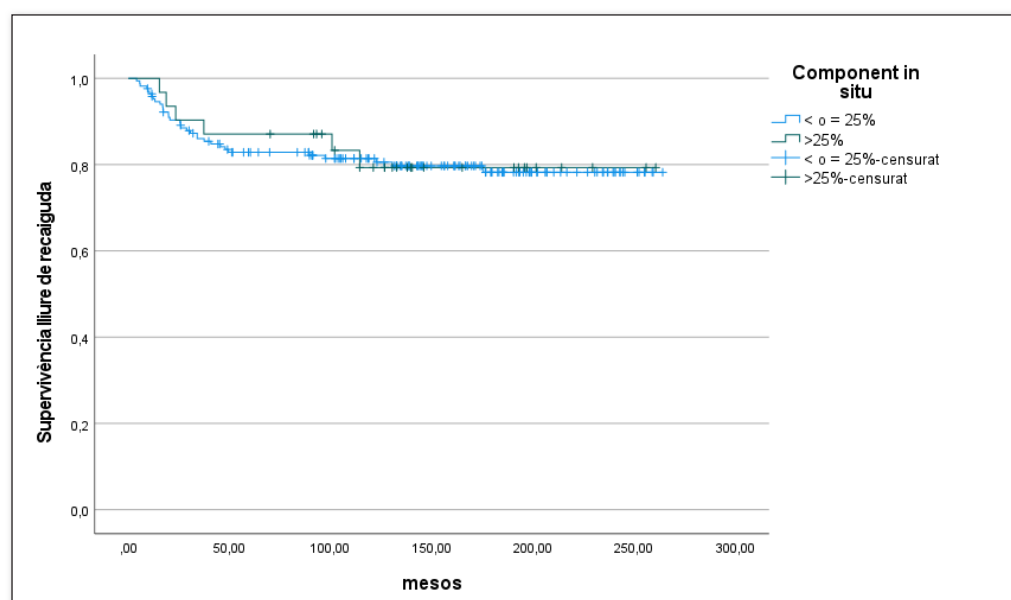


Figura 21. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció del component intraductal.

5.3.10. MIDA TUMORAL I SUPERVIVÈNCIA

El 96% de les pacients presentaven lesions inferiors a 5 cm i el 83.9% de les morts per càncer de mama es van produir en aquest grup, 7 en pacients amb T1 i 19 amb T2. El 57.1% de les pacients amb tumors T3 van ser èxits com a conseqüència del càncer de mama tot i que només hi havia 7 pacients i la única pacient inclosa a l'estudi amb una lesió T4 va morir per la malaltia. Les pacients amb lesions inferiors als 2 cm mostraven una probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys de $0,927 \pm 0,027$, aquelles amb tumors T2 de $0,812 \pm 0,041$ i en tumors T3 era de $0,429 \pm 0,187$. L'ús del test de Log-Rank, va mostrar diferències estadísticament significatives amb una $p < 0,001$. (Figura 22).

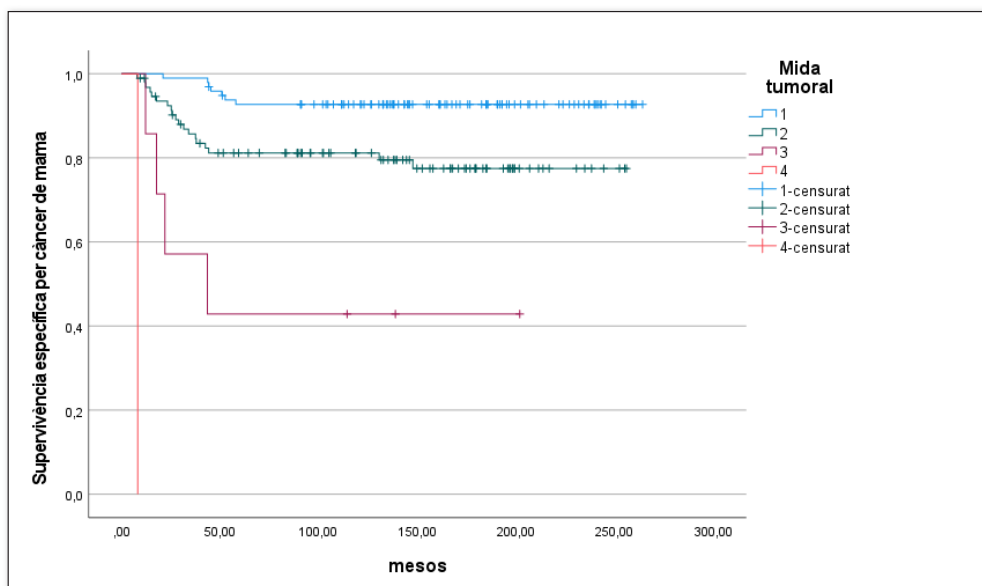


Figura 22. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de la mida tumoral.

La majoria de recaigudes es van concentrar en les 191 pacients amb lesions < 5 cm (13 en pacients amb T1 i 21 en pacients amb T2) però percentualment, el risc de recaiguda va ser més elevat en lesions més grans (4 recaigudes en 7 pacients amb T3 i una recaiguda en l'única pacient amb T4). La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en tumors T1 va ser de $0,917 \pm 0,028$ i en lesions T2 va ser de $0,787 \pm 0,043$. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en pacients amb tumors T3 era de $0,429 \pm 0,187$ amb diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log-Rank ($p < 0,001$). (Figura 23).

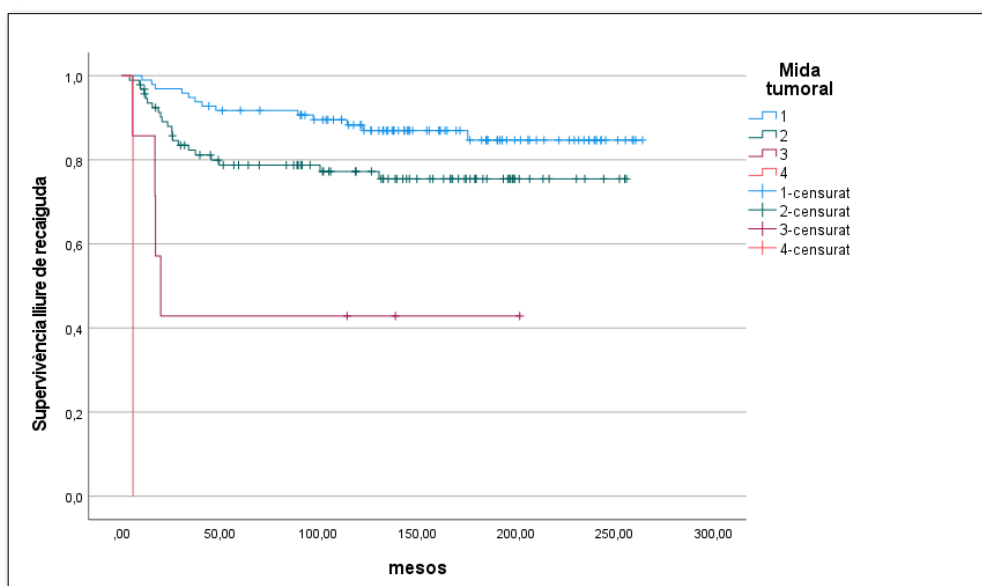


Figura 23. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de la mida tumoral.

5.3.11. AFECTACIÓ GANGLIONAR I SUPERVIVÈNCIA

El percentatge de morts relacionades amb el càncer de mama s'incrementa a mesura que augmentava el número de ganglis patològics. D'aquesta manera, tot i que el 35.5% dels esdeveniments (11 morts) es van produir en el grup de pacients sense afectació ganglionar, va ser també el grup més nombrós amb 138 casos. Per tant, el percentatge d'èxits secundaris al càncer de mama en funció del número de ganglis va ser del 8% en pacients sense malaltia ganglionar, del 20.9% amb 1 a 3 ganglis, del 50% amb 4 a 9 ganglis i del 83.3% en pacients amb 10 o més ganglis compromesos.

La supervivència específica per càncer de mama als 5 anys en funció de l'afectació ganglionar mostrava una probabilitat de supervivència als 5 anys del $0,925 \pm 0,023$ en el grup pN0, del $0,809 \pm 0,061$ en el grup amb 1-3 ganglis positius, del $0,500 \pm 0,144$ en el grup amb 4-9 ganglis positius i del $0,167 \pm 0,152$ quan hi havia un compromís de 10 o més adenopaties. En aplicar el test de Log Rank es va obtenir una $p < 0.001$ evidenciant diferències estadísticament significatives (Figura 24).

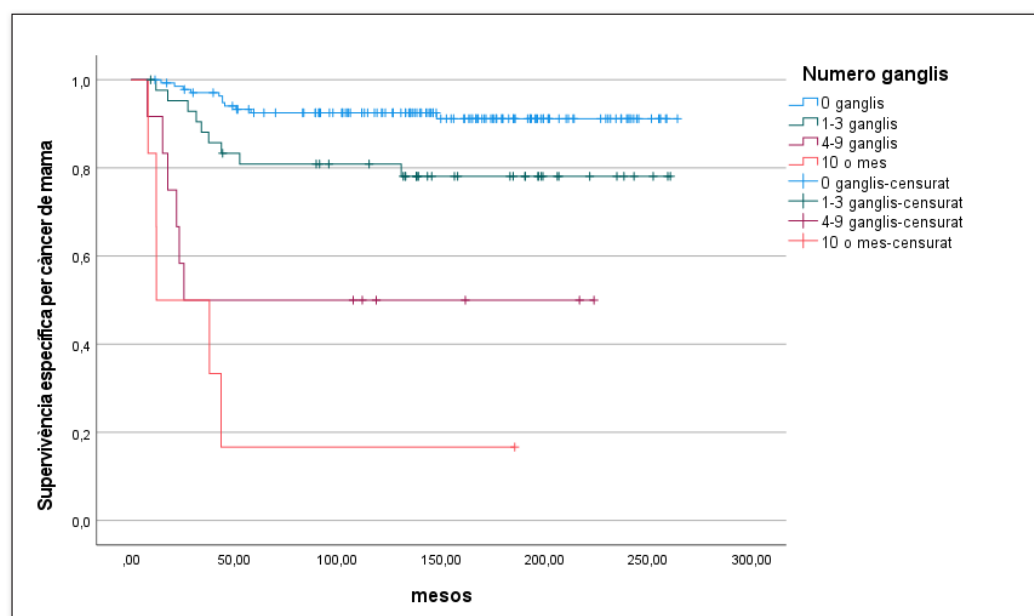


Figura 24. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de l'afectació ganglionar.

Seguint la mateixa tendència que en mortalitat, amb l'augment del número de ganglis afectats s'observava un increment en el percentatge de recaigudes, essent del 11.6% en el grup N0, del 25.6% en pacients amb afectació de 1 a 3 ganglis, del 58.3% amb 4-9 ganglis positius i del 83.3% quan hi havia 10 o més ganglis compromesos. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys era de $0,918 \pm 0,024$ en pacients sense afectació ganglionar, de $0,760 \pm 0,066$ en pacients amb 1 a 3 ganglis, de $0,500 \pm 0,144$ en pacients amb 4 a 9 ganglis afectats i de $0,167 \pm 0,152$ quan hi havia un mínim de 10 ganglis positius. Les diferències eren estadísticament significatives en utilitzar el test de Log-Rank amb una $p < 0.001$. (Figura 25).

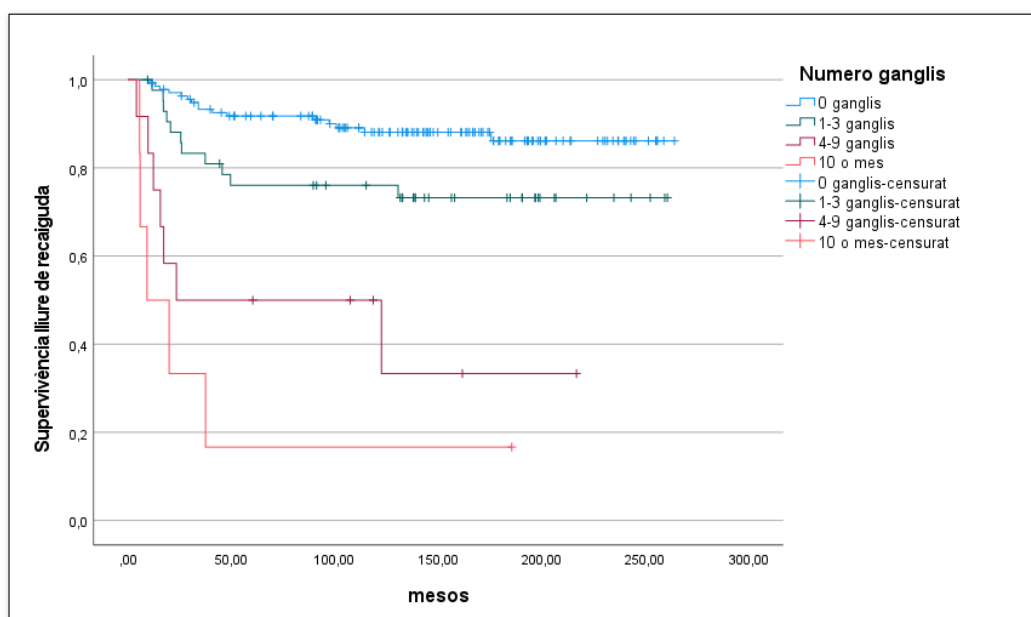


Figura 25. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de l'afectació ganglionar.

5.3.12. ESTADI PATOLÒGIC I SUPERVIVÈNCIA

Agrupant a les pacients per estadis patològics, 27 de les 31 morts per càncer de mama es van produir en estadis II i III essent però, el grup més nombrós. Un 14.3% de les pacients en EI van ser èxits per malaltia, un 60% en EIII i només un 5.4% de les pacients en estadis més precoços. Les pacients en estadis I mostraven una probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys de $0,945 \pm 0,027$, aquelles en estadis II la supervivència era de $0,870 \pm 0,034$ i en estadis III de $0,400 \pm 0,110$. Es van observar diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log Rank amb una $p < 0,001$. (Figura 26).

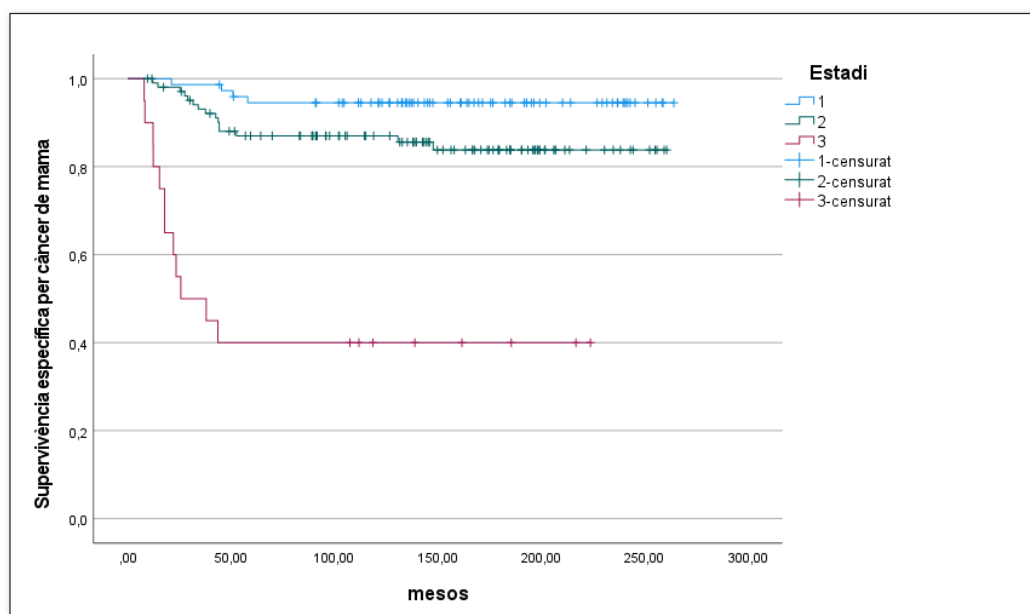


Figura 26. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de l'estadi patològic.

Les 39 recaigudes es van produir majoritàriament en els estadis II i III essent del 65% en estadis III, 16.2% en estadis II i del 12.2% en estadis I. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en estadis I era de $0,932 \pm 0,029$, la probabilitat als 5 anys en estadis II era de $0,849 \pm 0,036$ i en estadis III de $0,400 \pm 0,110$, mostrant diferències estadísticament significatives entre els tres grups amb una $p < 0,001$. (Figura 27).

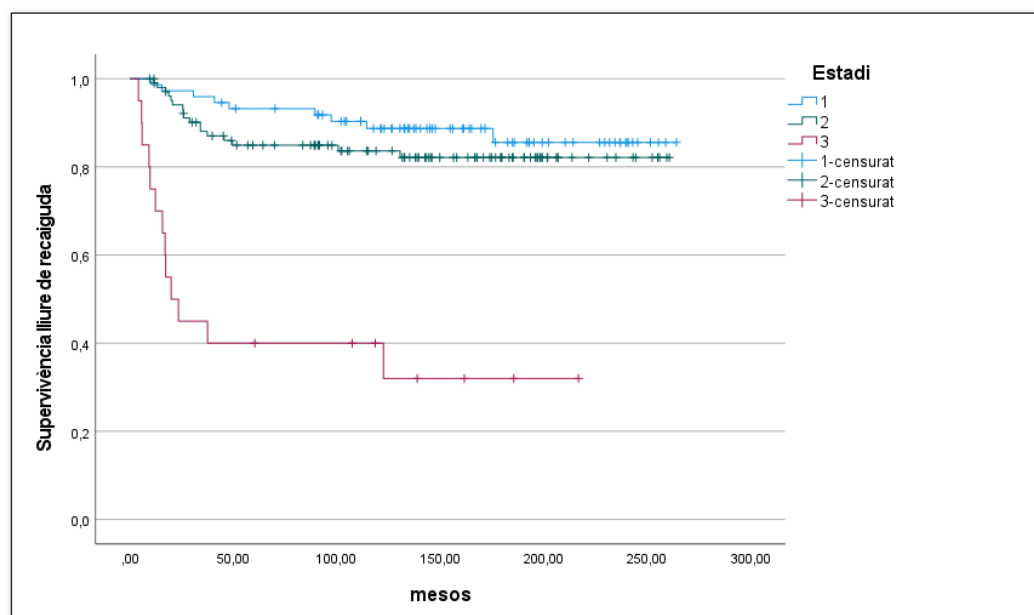


Figura 27. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de l'estadi patològic.

5.3.13. INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA I SUPERVIVÈNCIA

Tot i que només 33 pacients presentaven invasió angiolimfàtica a la peça quirúrgica, dotze d'elles (36.4%) van morir a conseqüència de la malaltia. Un 61.3% de les morts per càncer de mama (19 de les 31) es van produir en el subgrup que no mostrava invasió angiolimfàtica però només un 11.4% de les pacients d'aquest subgrup van morir per la neoplàsia quan es mira en el total de pacients. En analitzar la supervivència específica per càncer de mama en aquesta subpoblació, aquelles amb invasió angiolimfàtica mostraven una probabilitat de supervivència als 5 anys de $0,667 \pm 0,082$ mentre que era del $0,888 \pm 0,025$ quan no se n'objectivava. En aplicar el test de Log Rank s'evidenciaven diferències estadísticament significatives amb una $p < 0.001$. (Figura 28).

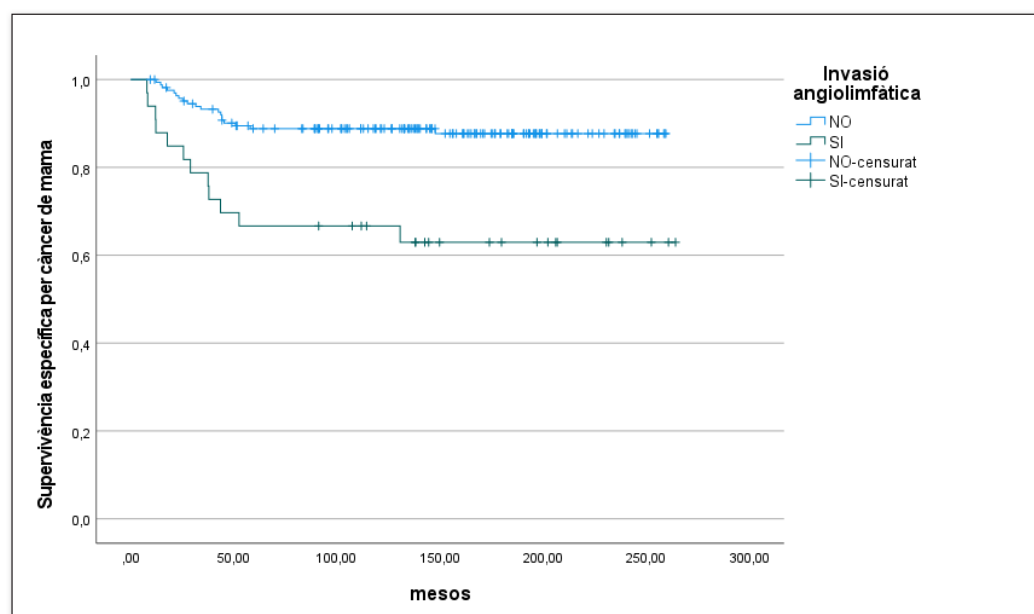


Figura 28. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de la invasió angiolimfàtica.

De les 39 recaigudes observades, 14 es van produir en les 33 pacients que presentaven invasió angiolimfàtica a la peça quirúrgica (42.4%) mentre que en el grup de 166 pacients sense invasió el nombre de recaigudes

gudes va ser de 25 (15.1%). La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en pacients amb invasió angiolimfàtica a la peça quirúrgica era de $0,606 \pm 0,085$, la probabilitat als 5 anys en aquelles sense invasió era de $0,882 \pm 0,025$ amb diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log-Rank ($p < 0.001$). (Figura 29).

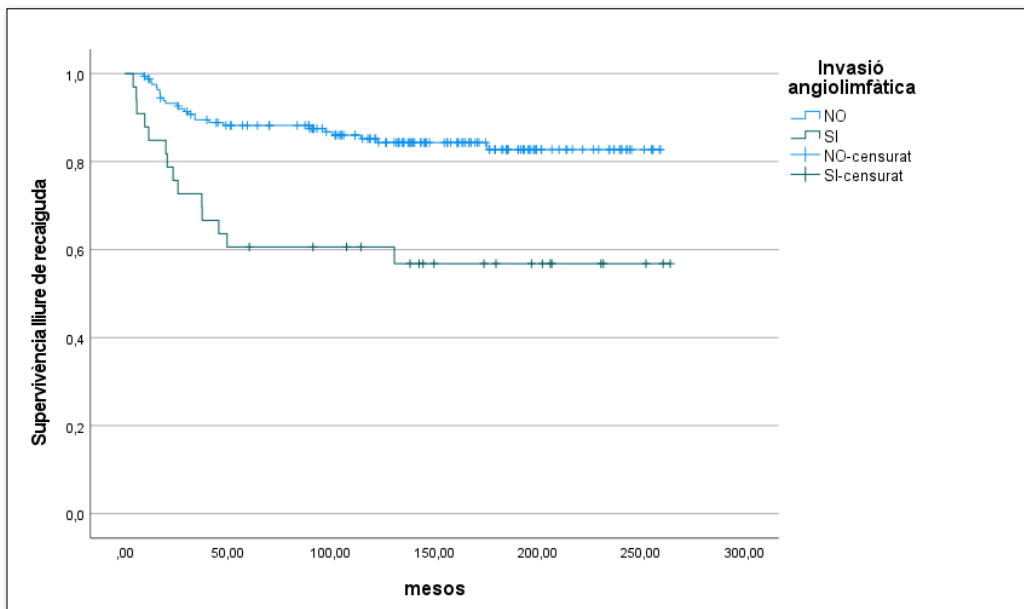


Figura 29. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de la invasió angiolimfàtica.

5.3.14. PRESÈNCIA DE NECROSIS I SUPERVIVÈNCIA

En el grup de pacients amb necrosis tumoral a la peça quirúrgica es van objectivar 14 morts relacionades amb el càncer de mama (13.5%) i 17 morts en el grup sense necrosis a la peça (17.9%). La probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys en pacients amb necrosis tumoral era de $0,861 \pm 0,035$ i la probabilitat quan no hi havia necrosis era de $0,840 \pm 0,038$. En aplicar el test de Log Rank, s'obtenia un valor de $p=0.491$, no existint diferències estadísticament significatives. (Figura 30).

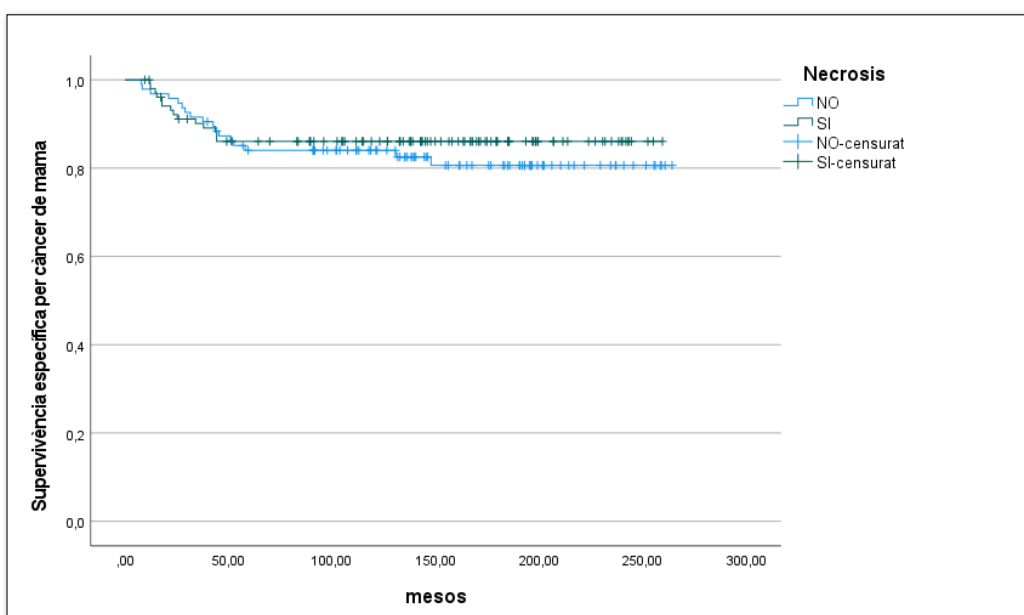


Figura 30. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de la presència de necrosis.

El percentatge de recaigudes va ser bastant similar en funció de la presència o no de necrosis tumoral a la mostra quirúrgica, essent del 17.3% en el grup amb necrosis tumoral i del 22.1% en aquelles pacients que no presentaven necrosis a la peça. En analitzar la supervivència lliure de recaiguda, la probabilitat de supervivència als 5 anys quan es demostrava l'existència de necrosis era de $0,839 \pm 0,037$ i es mantenia de $0,831 \pm 0,038$ amb manca de necrosis tumoral a la peça. Amb una $p=0.516$ en el test de Log-Rank, no es van objectivar diferències estadísticament significatives. (Figura 31).

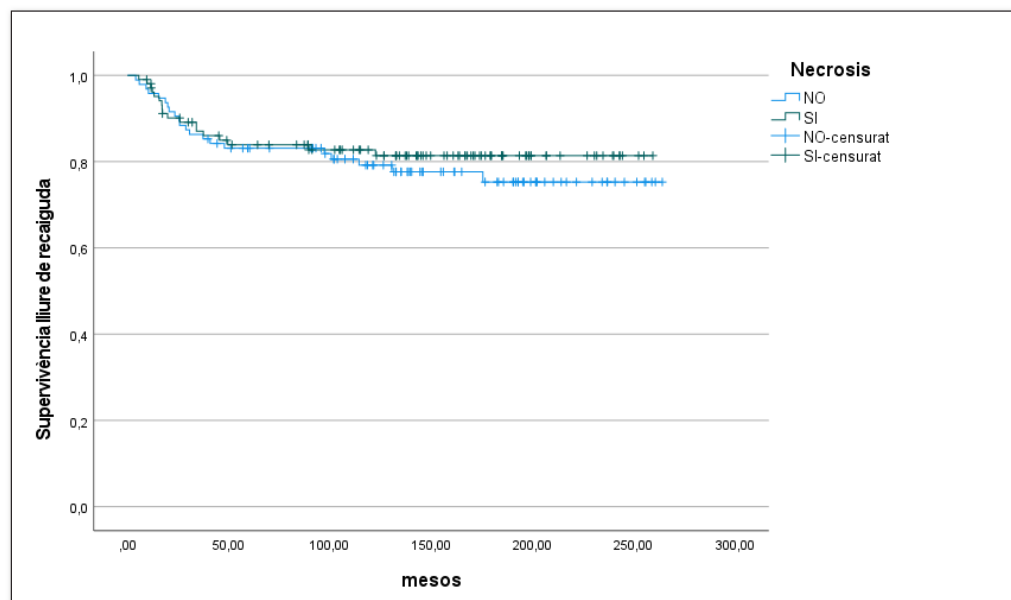


Figura 31. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de la presència de necrosis.

5.3.15. AFECTACIÓ CAPSULAR GANGLIONAR I SUPERVIVÈNCIA

Només 18 de les 199 pacients mostraven afectació capsular ganglionar a la peça quirúrgica i 10 d'elles van ser èxits com a conseqüència del càncer de mama, 32.3% del total de morts però un 55.5% en aquest sub-grup. La probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys era de $0,444 \pm 0,117$ en les pacients amb afectació capsular ganglionar a la peça quirúrgica i la probabilitat de supervivència als 5 anys en aquelles sense l'afectació era de $0,892 \pm 0,023$, amb diferències estadísticament significatives ($p<0.001$) en aplicar el test de Log-Rank. (Figura 32).

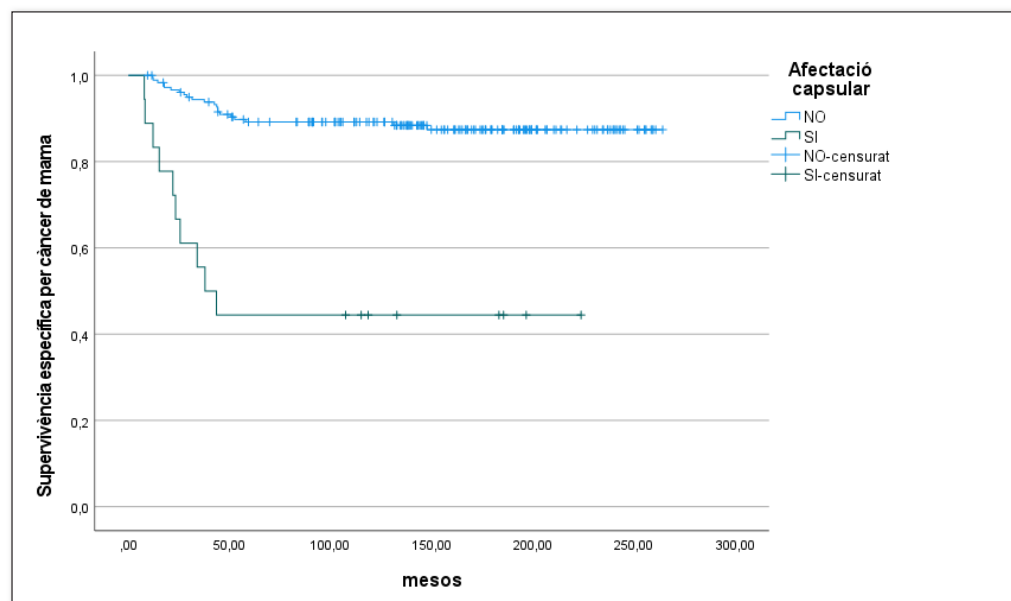


Figura 32. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció de l'afectació capsular ganglionar.

De les 39 recaigudes, 11 es van observar en el subgrup de pacients amb afectació capsular ganglionar (28.2% del total) i 28 en el subgrup de les 181 pacients sense afectació capsular ganglionar (71.8% del total). L'anàlisi de la supervivència lliure de recaiguda en funció de l'existència d'afectació capsular ganglionar va mostrar una probabilitat de supervivència als 5 anys de $0,444 \pm 0,117$ en aquelles pacients amb afectació capsular i una probabilitat als 5 anys de $0,875 \pm 0,025$ en el subgrup sense afectació. En aplicar el test de Log Rank s'evidenciaven diferències estadísticament significatives amb una $p < 0.001$. (Figura 33).

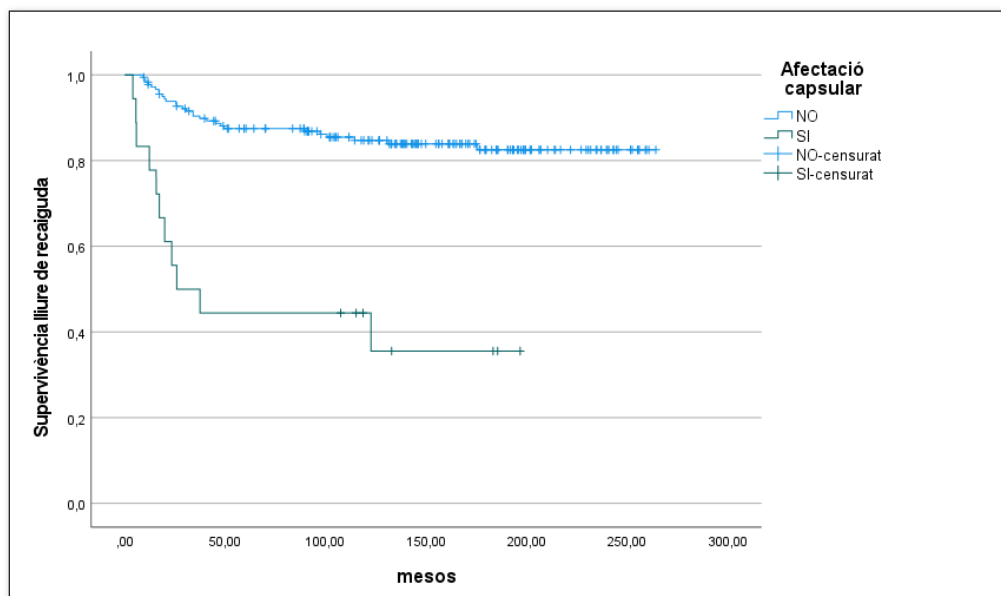


Figura 33. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció de l'afectació capsular ganglionar.

5.3.16. PERCENTATGE DE KI67 I SUPERVIVÈNCIA

De les 186 pacients en les que es va poder determinar el percentatge de Ki67, la majoria d'elles mostraven un Ki67 $> 15\%$ (156 pacients) amb un 14.1% de mortalitat per càncer de mama. En el grup de pacients amb un Ki67 $\leq 15\%$, la mortalitat per càncer de mama va ser del 23.3%. En analitzar la probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys, el grup amb un Ki67 elevat mostrava una probabilitat de supervivència de $0,855 \pm 0,029$ mentre que era de $0,828 \pm 0,070$ en el grup amb Ki67 $\leq 15\%$, no objectivant diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log Rank $p = 0.255$. (Figura 34).

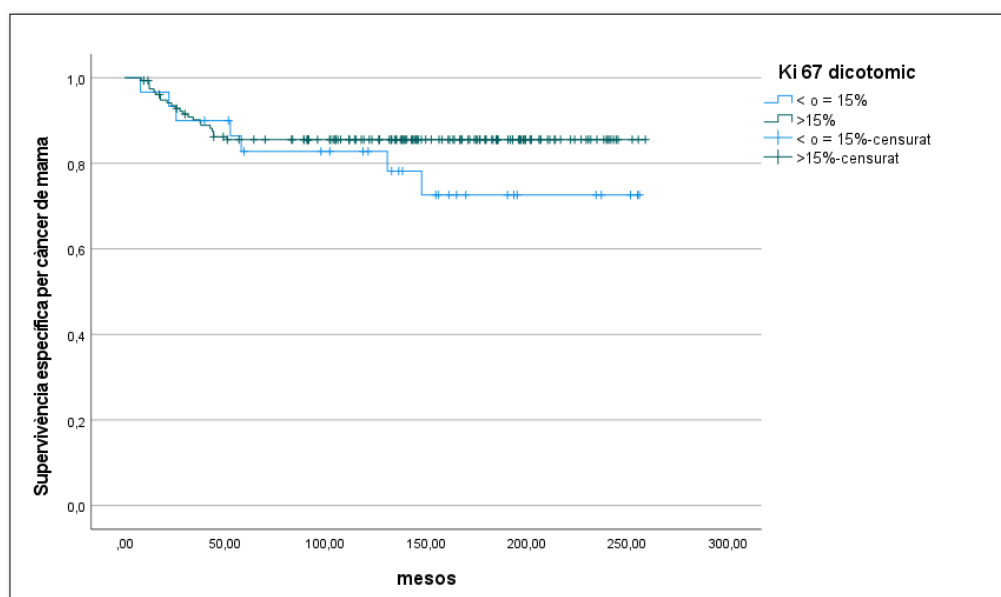


Figura 34. Corbes de supervivència específica per càncer de mama en funció del percentatge de Ki67.

Vuit de les 30 pacients amb un Ki67 $\leq 15\%$ van presentar una recaiguda, en el grup de pacients amb un Ki67 $>15\%$ es van objectivar 28 recaigudes i 3 van ser en el grup de pacients on no es va poder determinar el Ki67. La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 anys en pacients amb Ki67 $\leq 15\%$ va ser de $0,833 \pm 0,068$, la probabilitat als 5 anys en pacients amb Ki67 $>15\%$ va ser de $0,835 \pm 0,030$ sense mostrar diferències estadísticament significatives en aplicar el test de Log-Rank $p=0.319$), (Figura 35).

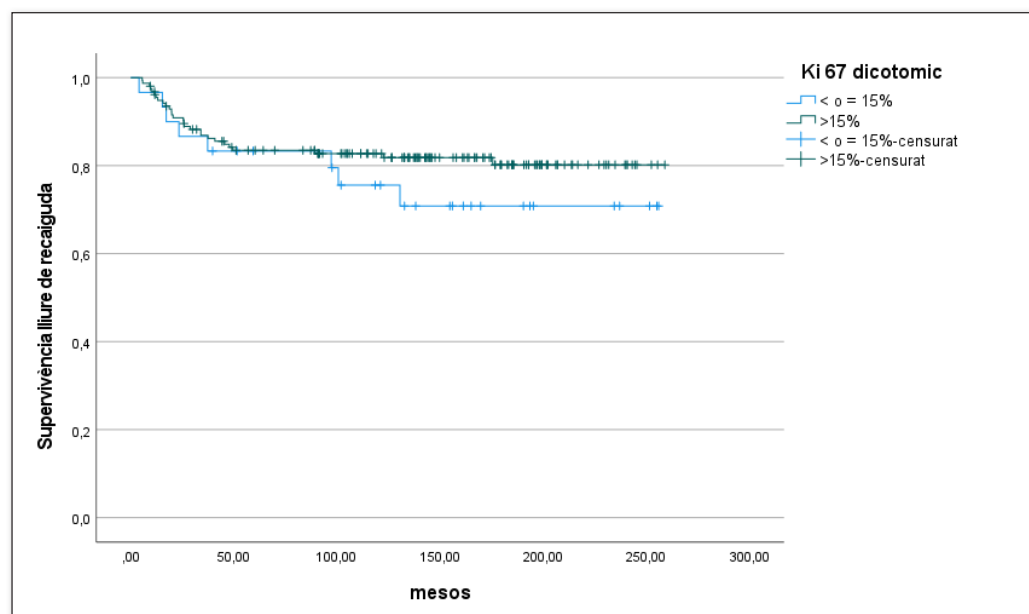


Figura 35. Corbes de supervivència lliure de recaiguda en funció del percentatge de Ki67.

5.4. ANÀLISI ESTADÍSTICA UNIVARIANT (Unadjusted)

Per mostrar si existeix un efecte en la supervivència associat a les variables estudiades es va practicar una anàlisi estadística utilitzant el model de regressió logística de Cox. Les variables dependents categòriques analitzades van ser l'esdeveniment mort per càncer de mama i l'esdeveniment recaiguda (excloent les contra laterals).

Es va realitzar una anàlisi univariant per a detectar l'impacte de cada una de les variables estudiades en el nostre grup de pacients.

Variables analitzades	Nº	Mort per càncer de mama	HR	ILC 95%	Valor p
Edat al diagnòstic (contínua)			1,030	1,004-1,057	0,023
Malaltia palpable	109	24 (22.0%)	2,962	1,210-7,251	0,017
Multicentricitat a RMN	34	5 (14.7%)	0,907	0,345-2,386	0,843
Mastectomia	48	13 (27.1%)	2,639	1,292-5,391	0,008
Tècnica de GS	82	7 (8.5%)	2,594	1,117-6,024	0,027
Quimioteràpia	149	19 (12.8%)	0,431	0,209-0,891	0,023
QT amb antraciclins i taxans	78	10 (12.8%)	Referència		0,219
QT amb antraciclins	62	9 (14.5%)	1,100	0,446-2,709	0,836
Esquema TC	9	0 (0%)	0,000	0	0,973
No quimioteràpia	50	12 (24.0%)	2,271	2,271-0,979	0,056
Grau histològic I	5	1 (20.0%)	Referència		0,999
Grau histològic II	23	0 (0%)	0,000	0	0,970
Grau histològic III	171	30 (17.5%)	0,990	0,135-7,260	0,992
Grau nuclear 2	14	3 (21.4%)			
Grau nuclear 3	173	25 (14.5%)	0,707	0,214-2,343	0,571
Carcinoma intraductal ≤25%	168	26 (15.5%)	0,975	0,374-2,539	0,958
T1	97	7 (7.2%)	Referència		<0,001
T2	94	19 (20.2%)	3,294	1,384-7,840	0,007
T3	7	4 (57.1%)	12,928	3,766-44,377	<0,001
T4	1	1 (100%)	495,491	28,526-8606,49	<0,001
N0	138	11 (8.0%)	Referència		<0,001
N1-3	43	9 (20.9%)	2,804	1,162-6,769	0,022
N4-9	12	6 (50.0%)	9,669	3,562-26,246	<0,001
N≥10	6	5 (83.3%)	23,299	7,987-67,965	<0,001
EI	74	4 (5.4%)	Referència		<0,001
EII	105	15 (14.3%)	2,901	0,962-8,741	0,058
EIII	20	12 (60.0%)	19,683	6,316-61,346	<0,001
Invasió angiolimfàtica	33	12 (36.4%)	3,653	1,773-7,528	<0,001
Presència de necrosis	104	14 (13.5%)	0,780	0,385-1,583	0,492
Afectació capsular ganglionar	18	10 (55.6%)	7,155	3,354-15,263	<0,001
Ki67 ≤15%	30	7 (23.3%)	0,613	0,262-1,436	0,260

Taula 20. Estudi univariant dels diferents factors pronòstics per a mortalitat per càncer de mama.

Variables analitzades	Nº	Recaiguda no contralateral	HR	ILC 95%	Valor p
Edat al diagnòstic (contínua)			1,009	0,987-1,031	0,425
Malaltia palpable	109	28 (25.7%)	2,135	1,036-4,402	0,040
Multicentricitat a RMN	34	6 (17.6%)	0,849	0,353-2,040	0,714
Mastectomia	48	13 (27.1%)	1,829	0,939-3,562	0,076
Tècnica de GS	82	10 (12.2%)	2,206	1,074-4,533	0,031
Quimioteràpia	149	25 (16.8%)	0,459	0,236-0,888	0,021
QT amb antraciclins i taxans	78	13 (16.7%)	Referència		0,139
QT amb antraciclins	62	11 (17.7%)	1,002	0,448-2,242	0,996
Esquema TC	9	1 (11.1%)	0,636	0,083-4,863	0,663
No quimioteràpia	50	14 (28.0%)	2,129	0,998-4,538	0,050
Grau histològic I	5	2 (40.0%)	Referència		0,680
Grau histològic II	23	0 (0%)	0,000	0	0,964
Grau histològic III	171	37 (21.6%)	0,529	0,127-2,196	0,380
Grau nuclear 2	14	3 (21.4%)			
Grau nuclear 3	173	32 (18.5%)	0,857	0,262-2,800	0,798
Carcinoma intraductal ≤25%	168	33 (19.6%)	0,934	0,391-2,228	0,877
T1	97	13 (13.4%)	Referència		<0,001
T2	94	21 (22.3%)	0,997	0,999-3,993	0,050
T3	7	4 (57.1%)	7,217	2,343-22,229	<0,001
T4	1	1 (100%)	165,737	14,340-1915,482	<0,001
N0	138	16 (11.6%)	Referència		<0,001
N1-3	43	11 (25.6%)	2,334	1,083-5,031	0,031
N4-9	12	7 (58.3%)	8,013	3,285-19,546	<0,001
N≥10	6	5 (83.3%)	17,244	6,262-47,481	<0,001
EI	74	9 (12.2%)	Referència		<0,001
EII	105	17 (16.2%)	1,489	0,663-3,342	0,335
EIII	20	13 (65.0%)	9,893	4,206-23,271	<0,001
Invasió angiolimfàtica	33	14 (42.4%)	3,266	1,697-6,285	<0,001
Presència de necrosis	104	18 (17.3%)	0,812	0,433-1,524	0,517
Afectació capsular ganglionar	18	11 (61.1%)	5,889	2,922-11,865	<0,001
Ki67 ≤15%	30	8 (26.7%)	0,673	0,306-0,839	0,322

Taula 21. Estudi univariant dels diferents factors pronòstics per a recaiguda no contralateral.

5.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA MULTIVARIANT (Adjusted)

L'anàlisi multivariant es va fer seguint el Model de regressió logística de Cox. Les variables categòriques dependents analitzades van ser la mort específica per càncer de mama i la recaiguda no contralateral. Va ser elaborat amb totes les variables pronòstiques conegudes però es van excloure aquelles que no mostraven impacte significatiu en el model univariant. Tenint en compte que la mida tumoral i l'afectació ganglionar formen part de l'estadificació, únicament es va analitzar l'estadi excloent la T i la N per separat. Tampoc s'hi va incloure l'ús de la tècnica de gangli sentinella ja que només es va realitzar en 82 pacients per la tempo-

ralitat en la que es va implantar. L'edat es va mantenir tot i perdre significació en el model multivariant ja que modificava els valors en la resta de variables.

5.5.1. SUPERVIVÈNCIA ESPECÍFICA PER CÀNCER DE MAMA

	Anàlisi univariant (Unadjusted)			Anàlisi multivariant (Adjusted)	
Variables analitzades	HR	ILC 95%	Valor p	HR	Valor p
Edat al diagnòstic (contínua)	1,030	1,004-1,057	0,023	0,984	0,269
Malaltia palpable	2,135	1,036-4,402	0,040	1,191	0,733
Multicentricitat a RMN	0,907	0,345-2,386	0,843	NA	NA
Mastectomia	2,639	1,292-5,391	0,008	1,356	0,485
Quimioteràpia	0,431	0,209-0,891	0,023	0,147	<0,001
QT amb antraciclins i taxans	Referència		0,219	NA	NA
QT amb antraciclins	1,100	0,446-2,709	0,836		
Esquema TC	0,000	0	0,973		
No quimioteràpia	2,271	2,271-0,979	0,056		
Grau histològic I	Referència		0,999	NA	NA
Grau histològic II	0,000	0	0,970		
Grau histològic III	0,990	0,135-7,260	0,992		
Grau nuclear 2	Referència		0,571	NA	NA
Grau nuclear 3	0,707	0,214-2,343			
Carcinoma intraductal ≤25%	0,975	0,374-2,539	0,958	NA	NA
T1	Referència		<0,001	NA	NA
T2	3,294	1,384-7,840	0,007		
T3	12,928	3,766-44,377	<0,001		
T4	495,491	28,526-8606,49	<0,001		
N0	Referència		<0,001	NA	NA
N1-3	2,804	1,162-6,769	0,022		
N4-9	9,669	3,562-26,246	<0,001		
N≥10	23,299	7,987-67,965	<0,001		
EI	Referència		<0,001	Referència	<0,001
EII	2,901	0,962-8,741	0,058		
EIII	19,683	6,316-61,346	<0,001		
Invasió angiolimfàtica	3,653	1,773-7,528	<0,001	2,545	0,017
Presència de necrosis	0,780	0,385-1,583	0,492	NA	NA
Afectació capsular ganglionar	7,155	3,354-15,263	<0,001	1,390	0,593
Ki67 ≤15%	0,613	0,262-1,436	0,260	NA	NA

Taula 22. Estudi multivariant dels diferents factors pronòstics per a mortalitat per càncer de mama.

* NA (no avaluat)

El resultat final de l'anàlisi multivariant per la supervivència específica per càncer de mama va detectar 3 factors amb valor pronòstic independent:

- a) L'ús de quimioteràpia en les pacients estudiades redueix el risc de mort per càncer de mama amb una HR 0,147 i una $p < 0.001$.
- b) L'estadi és un factor clarament relacionat amb el pronòstic de manera que la supervivència específica per càncer de mama es redueix a mesura que augmenta l'estadi amb un risc molt elevat en estadis III i una $p < 0.001$.
- c) La invasió angiolimfàtica augmenta significativament el risc de mort per càncer de mama amb una HR 2,54 i una $p 0.017$.

5.5.2. SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA

	Anàlisi univariat (Unadjusted)			Anàlisi multivariat (Adjusted)	
Variables analitzades	HR	ILC 95%	Valor p	HR	Valor p
Edat al diagnòstic (contínua)	1,009	0,987-1,031	0,425	0,969	0,008
Malaltia palpable	2,443	1,155-5,167	0,019	1,093	0,830
Multicentricitat a RMN	0,849	0,353-2,040	0,714	NA	NA
Mastectomia	1,829	0,939-3,562	0,076	1,136	0,762
Quimioteràpia	0,459	0,236-0,888	0,021	0,137	<0,001
QT amb antraciclins i taxans	Referència		0,139	NA	NA
QT amb antraciclins	1,002	0,448-2,242	0,996		
Esquema TC	0,636	0,083-4,863	0,663		
No quimioteràpia	2,129	0,998-4,538	0,050		
Grau histològic I	Referència		0,680	NA	NA
Grau histològic II	0,000	0	0,964		
Grau histològic III	0,529	0,127-2,196	0,380		
Grau nuclear 2	Referència		0,798	NA	NA
Grau nuclear 3	0,857	0,262-2,800			
Carcinoma intraductal $\leq 25\%$	0,934	0,391-2,228	0,877	NA	NA
T1	Referència		<0,001	NA	NA
T2	0,997	0,999-3,993	0,050		
T3	7,217	2,343-22,229	<0,001		
T4	165,737	14,340-1915,482	<0,001		
N0	Referència		<0,001	NA	NA
N1-3	2,334	1,083-5,031	0,031		
N4-9	8,013	3,285-19,546	<0,001		
N ≥ 10	17,244	6,262-47,481	<0,001		
EI	Referència		<0,001	Referència	<0,001
EII	1,489	0,663-3,342	0,335		
EIII	9,893	4,206-23,271	<0,001		
Invasió angiolimfàtica	3,266	1,697-6,285	<0,001	2,802	0,004
Presència de necrosis	0,812	0,433-1,524	0,517	NA	NA
Afectació capsular ganglionar	5,889	2,922-11,865	<0,001	1,509	0,481
Ki67 $\leq 15\%$	0,673	0,306-0,839	0,322	NA	NA

Taula 23. Estudi multivariant dels diferents factors pronòstics per a mortalitat per càncer de mama.

El resultat final de l'anàlisi multivariant per la supervivència lliure de recaiguda va detectar 4 factors amb valor pronòstic independent:

- a) En aquest cas l'edat avaluada de forma contínua es considera un factor protector amb una reducció del risc de recaiguda no contra lateral a mesura que augmenta l'edat de les pacients però amb una HR propera a l'1 (HR 0,969)
- b) L'ús de quimioteràpia en les pacients estudiades millora la probabilitat de supervivència lliure de recaiguda amb una HR 0,137 i una $p < 0.001$
- c) L'augment en l'estadificació és un factor clarament deleteri en relació a la probabilitat de supervivència lliure de recaiguda amb una HR de 18,8 en estadis III.
- d) La invasió angiolimfàtica augmenta significativament el risc de recaiguda no contra lateral amb una HR 2,8 i una $p 0.004$.



DISCUSSIÓ

6- DISCUSSIÓ

6.1. DESCRIPCIÓ DE LA SÈRIE

El càncer de mama, juntament amb el càncer de pulmó i colorectal, sumen aproximadament el 50% de tots els nous diagnòstics de càncer, tenint en compte que el de mama correspon a quasi un terç d'aquests nous casos ⁽¹⁹⁰⁾. Al nostre país més de 33.300 dones van ser diagnosticades durant el 2021 essent la primera causa de mort per càncer en dones al 2021 seguida de prop pel càncer colorectal i de pulmó ⁽⁴⁾.

El càncer de mama triple negatiu, definit amb una expressió dels RE i RP $\leq 1\%$ per immunohistoquímica i una manca d'expressió del receptor d'HER2 per immunohistoquímica o estudis d'hibridació "in situ", representa entre el 10 i 20% de tots els diagnòstics de càncer de mama invasiu en funció de les sèries ⁽¹⁹¹⁾. Tot i ser un subtipus menys freqüent, la seva mortalitat és elevada per la seva agressivitat que contribueix a un diagnòstic en estadis més avançats, i per un desenvolupament en teràpies diana que progressa més lentament ⁽¹⁹²⁾.

Existeixen nombroses sèries assistencials publicades que presenten les seves dades d'incidència i mortalitat així com els resultats en la cerca de factors clínics, histopatològics o biològics que puguin relacionar-se amb el pronòstic d'aquestes pacients per contribuir al desenvolupament de tractaments més efectius i específics i millorar-ne la supervivència. El nostre treball, que inclou la recollida de dades de 199 pacients diagnosticades i intervingudes d'inici de CMTN en la nostra institució durant 15 anys, té com a objectiu comparar i corroborar alguns dels resultats publicats a la literatura tant en la recerca de factors pronòstics com en la descripció dels patrons de recaiguda i supervivència d'aquestes pacients.

En el nostre centre, es diagnostiquen anualment unes 180 pacients amb càncer de mama precoç. Entre el 2000 i 2014, cent noranta-nou pacients van ser intervingudes d'inici de CMTN i 92 pacients van rebre tractament neoadjuvant. Les dades de la "American Cancer Society" mostren, en la seva actualització del 2019, que el CMTN acumula un 10% dels nous diagnòstics de càncer de mama als Estats Units ⁽¹⁹²⁾. En un treball on es recullen dades dels 10 registres poblacionals de càncer espanyols, el subtipus triple negatiu correspon a l'11.8% de tots els càncers de mama invasius diagnosticats majoritàriament al 2005 ⁽¹⁹³⁾. En altres sèries europees les xifres estan també al voltant del 10% ⁽¹⁹⁴⁾ ⁽¹⁹⁵⁾ i dades del registre de la Societat Japonesa de Càncer de Mama mostren una incidència del 14.4% entre el 2004 i 2009. Tenint en compte les nostres xifres aproximades, la nostra incidència estaria al voltant del 10%, similar a la descrita en aquestes sèries europees i americana.

En contrast amb les neoplàsies més comuns hormonosensibles, que es desenvolupen al llarg de la vida per l'exposició a estrògens, el CMTN és més freqüent en dones més joves, de raça negra o afroamericanes ⁽¹³²⁾. La mediana d'edat al diagnòstic de les pacients de la nostra sèrie és de 61 anys, totes caucàsiques, amb les freqüències més elevades en el rang entre els 50 i 70 anys. Si bé és cert que no s'allunya de les edats descrites en altres sèries com la del Registre del Càncer de Califòrnia (54 anys) o dels Registres Poblacionals de Càncer de l'Estat Espanyol (58.9 anys) ⁽¹³⁴⁾ ⁽¹⁹³⁾, és discretament més elevada possiblement influenciada per la seqüència del tractament ja que en edats més joves la tendència era a utilitzar més l'ús de la neoadjuvència, sobretot a partir de finals del 2010.

Una dada poc recollida en treballs retrospectius és la malaltia palpable ja que no es correlaciona amb l'estadificació ⁽¹⁹⁶⁾ tot i que en la sèrie de Krizmanich-Conniff et al., un 68% de les pacients amb CMTN es diagnostiquen clínicament per palpació de la lesió o símptomes com dolor o canvis en el mugró, a diferèn-

cia d'altres subtipus on la detecció clínica només es produeix en el 48% dels casos ⁽¹⁹⁷⁾. Tenint en compte que la autopalpació d'una lesió es fa quan aquesta ja mesura 2-3 cm i que en el nostre grup un 51% de les pacients tenien tumors de més de 2 cm, és coherent descriure un 54% de pacients amb malaltia palpable.

En concordança amb el que està descrit a la literatura, la troballa més habitual en una mamografia en pacients amb CMTN és la d'una massa, detectada en el 80% de les pacients de la nostra sèrie i entre el 58% i 100% de casos en altres estudis. Les microcalcificacions són poc freqüents, entre el 5 i 13% segons la sèries i del 7% en el nostre treball ⁽¹⁹⁸⁾⁽¹⁹⁹⁾⁽¹⁹⁷⁾⁽²⁰⁰⁾. En la ressonància magnètica, el CMTN també es mostra com una captació en forma de massa en més del 80% dels casos, amb una mida superior a altres subtipus de càncer de mama i habitualment en forma de lesió unifocal en els diferents treballs publicats ⁽¹⁹⁹⁾⁽²⁰¹⁾⁽²⁰²⁾⁽²⁰³⁾. En la nostra sèrie i seguint el fil del que s'ha descrit prèviament, el 94% de les RMN mostraven una captació en forma de massa, amb una mediana de 25 mm de diàmetre i amb un 81.6% de lesions unifocals. De les 34 ressonàncies amb lesions multicèntriques, en vint-i-quatre es va arribar a realitzar una biòpsia i només 14 van ser positives per malignitat, eixamplant més el percentatge de lesions úniques en aquest subtipus de neoplàsia.

L'ecografia axil·lar només es va practicar en el 62% dels casos ja que durant els primers anys no es realitzava sistemàticament. De les 14 ecografies amb PAAF positiva, 4 eren en lesions T1 i cinc en lesions T2, amb percentatges similars entre els dos grups. En canvi, en lesions T3 o T4 el percentatge d'afectació ganglionar era molt més elevat però el número de pacients era molt petit per extreure'n conclusions. En altres treballs retrospectius, no es demostra una correlació directa entre la mida del tumor i l'afectació ganglionar per ecografia tal i com veiem en els T1 i T2 de la nostra sèrie però tant en el nostre treball com en retrospectius previs, la mostra de pacients és molt limitada ⁽¹³¹⁾⁽¹⁹⁷⁾.

Com es comentava en la introducció, el diagnòstic d'un CMTN no defineix el tipus de cirurgia que cal efectuar. Molts treballs retrospectius han estudiat la relació entre la tècnica quirúrgica i el risc de recaiguda locoregional o a distància. En el metaanàlisi publicat per Wang et al. al 2013 les pacients amb CMTN intervingudes amb cirurgia conservadora presentaven menys recurrència locoregional (16.9% vs. 21.9%, RR 0.75, $p < 0.0001$) i menys recurrència a distància (23.6% vs. 34.4%, RR 0.68, $p < 0.00001$), en comparació amb aquelles amb mastectomia ⁽²⁰⁴⁾. Una metaanàlisi de Lowery però, amb 12.592 pacients de 15 estudis, no demostrava cap diferència en recaiguda locoregional entre la cirurgia conservadora i la mastectomia en CMTN ⁽¹⁵²⁾. En la nostra sèrie només un terç de les pacients van ser sotmeses a mastectomia, tenint en compte que quasi el 50% presentaven lesions inferiors als 2 cm i el 90% de menys de 5 cm. Cal afegir que 10 mastectomies realitzades eren en pacients d'edat avançada o comorbiditat afegida en les que no es va fer estudi de l'aixella i es va evitar la radioteràpia. Si mirem la taxa de recaiguda locoregional en funció del tipus d'intervenció quirúrgica no detectem diferències significatives, essent del 6% en el grup de tumorectomia i del 2.1% en les pacients sotmeses a mastectomia.

La positivitats dels marges en el CMTN després d'una tumorectomia no sembla que sigui superior a la d'altres subtipus. Sèries retrospectives mostren taxes similars de re excisions entre tumors luminals i triple negatius, si bé és cert que el percentatge de marges afectes varia entre elles ⁽¹⁵⁰⁾. Tampoc queda clar si el risc de malaltia residual en l'ampliació de marges és més elevat en el subtipus triple negatiu ja que els resultats dels diferents treballs són contradictoris. Mentre que en un estudi retrospectiu amb 369 dones, Sioshani et al. reporta un 51% de casos amb malaltia invasiva residual en la re excisió en pacients amb CMTN i un 30% en altres subtipus, en una revisió de 2.520 procediments quirúrgics feta per Garvey et al. la malaltia triple negativa no s'associa a la presència de malaltia residual a la re excisió de forma significativa, independent-

ment del tipus de cirurgia⁽²⁰⁵⁾⁽²⁰⁶⁾. En qualsevol cas, la nostra sèrie mostra un 11% de segones cirurgies similar a la sèrie de Garvey i cap pacient va requerir una tercera intervenció.

El 75% de les pacients recollides en el nostre treball van rebre quimioteràpia adjuvant. Tot i que en alguns estudis retrospectius l'increment en la mida i l'afectació axil·lar s'associen a un augment en l'ús de quimioteràpia⁽²⁰⁷⁾⁽²⁰⁸⁾, no es plasma en la nostra sèrie on la proporció és similar en els tres estadis (EI 70.3%, EII 78.1%, EIII 75%). D'altra banda, estudis amb pacients amb CMTN i EI, mostren un percentatge de pacients tractades amb quimioteràpia adjuvant inferior a la nostra sèrie, del 52.7% en una sèrie holandesa i del 65.4% en una sèrie amb 9.256 pacients xineses incloses⁽²⁰⁸⁾⁽²⁰⁹⁾. Aquest fet denota la ràpida incorporació de la selecció del tractament basant-se en el fenotipus, més que en l'estadificació, en la nostra institució. L'esquema de quimioteràpia post cirurgia descrit en treballs retrospectius previs varia en funció dels anys en què es van incloure a les pacients. L'evidència del benefici en supervivència amb l'ús de taxans (RR 0,89, $p < 0.00001$) del metaanàlisi del EBCTCG del 2012⁽¹¹²⁾ i estudis com el de Martin et al.⁽²¹⁰⁾ que mostraven una reducció del risc de recaiguda en malaltia sense afectació ganglionar però factors de risc associats com la manca d'expressió de receptors hormonals (HR 0,68, $p = 0.01$), van propiciar l'incorporació de taxans en els esquemes de quimioteràpia adjuvant també en estadis inicials, tal i com es veu en la nostra sèrie on un 78% de les pacients rebien esquemes de combinació, incloses aquelles en estadis I.

Des d'un punt de vista histopatològic, els tumors TN es caracteritzen per ser lesions de més volum, amb alt grau histològic i alt índex mitòtic. En la nostra sèrie i coincidint amb altres sèries antigues, el 51% de les neoplàsies mesuraven més de 2 cm, el 86% mostraven un GHIII i el 87% un grau nuclear elevat. Aproximadament entre un 70 i 80% dels CMTN segons les sèries són lesions ductals infiltrants ("no especials" segons la última classificació), però existeixen altres subtipus histològics menys freqüents com el medul·lar, metaplàstic, adenoide cístic o amb diferenciació apocrina. El nostre treball mostra un 70.9% de carcinoma ductal infiltrant no especial (en concordança amb la literatura), essent el segon més freqüent el subtipus medul·lar (19.1%), xifres discretament més elevades que les aportades en altres sèries retrospectives⁽²⁰³⁾⁽²⁰⁷⁾⁽²¹¹⁾⁽²⁴⁵⁾. Habitualment l'absència de carcinoma intraductal en els tumors triple negatius és del 70-80%⁽²¹²⁾⁽²¹³⁾ però en la nostra base només un 45% de les mostres no presenten component in situ. Val a dir però, que en un 40% dels casos aquest component és igual o inferior al 25%.

Tot i que el 51% de les pacients es diagnosticaven amb lesions de més de 2 cm com s'ha comentat anteriorment, només un 4% eren T3/T4. S'ha de tenir en compte però, que tan sols estan incloses aquelles pacients que van rebre tractament adjuvant i que majoritàriament es diagnosticaven en estadis més precoços, ja que la immensa majoria de pacients en estadis localment avançats van entrar en programes de quimioteràpia primària. Seguint la mateixa línia, el 69% de les pacients no presentaven afectació ganglionar i en 21.6% dels casos aquesta afectació era de com a màxim 3 ganglis. Si es mira per estadis, el 90% dels diagnòstics eren estadis I i II. S'ha suggerit que la pèrdua de relació entre l'augment de mida del tumor i la positivitats dels ganglis en el CMTN objectivada principalment en pacients portadores de la mutació de BRCA1, es deu a la disseminació per via hematògena d'aquests tumors⁽¹³¹⁾⁽²¹⁴⁾⁽¹⁴⁹⁾. En el treball de Chas però, que determina quins són els factors predictors de la invasió ganglionar axil·lar en funció del subtipus molecular, l'anàlisi multivariat mostra com la mida tumoral és un factor independent predictiu d'afectació ganglionar també en el subtipus triple negatiu (OR 1.03, $p = 0.002$)⁽²¹⁵⁾. En la nostra sèrie és difícil estudiar si existeix aquesta correlació per la manca de T3 i T4, però es pot veure com el número de ganglis positius augmenta a mesura que creix la mida del tumor de manera que, mentre que un 76.3% de les lesions T1 no presenten afectació ganglionar i un 18.6% mostren de 1 a 3 ganglis, el percentatge de T2N0 és del 66% i de T2 amb 1-3 ganglis és de 24.5%. La invasió capsular ganglionar sembla tenir també una relació directa amb el número i volum

d'adenopaties afectades, tal i com s'observa en alguns treballs retrospectius (independentment de l'expressió dels RH) ⁽²¹⁶⁾ o en la metaanàlisi de Van la Parra et al. on l'extensió extracapsular del gangli sentinella prediu la metàstasi de ganglis no sentinella (OR 4,10) ⁽²¹⁷⁾. En el nostre treball se'ns mostra com, a mesura que augmenta la positivitat dels ganglis extirpats, augmenta el risc d'extensió extracapsular de forma significativa (11.6% d'afectació capsular quan hi ha de 1 a 3 ganglis i del 83.3% quan el número d'adenopaties positives és igual o superior a 10).

Els vasos sanguinis i limfàtics al voltant dels tumors malignes juguen un paper important en la progressió de molts tipus de neoplàsies com el càncer de mama. La seva invasió, detectada per tècniques estàndard d'immunohistoquímica, ha estat àmpliament caracteritzada com a indicador de neoplàsies amb alt potencial metastàtic i alt risc de recurrència i mortalitat. En sèries antigues el percentatge d'invasió angiolimfàtica en pacients amb CMTN i estadis inicials és molt variable, entre un 25 i 30%, tot i que pot arribar a un 50% quan hi entra la malaltia metastàtica ⁽²¹⁵⁾⁽²¹⁸⁾⁽²¹⁹⁾. Alguns d'aquests treballs retrospectius que inclouen pacients amb CMTN evidencien com la presència d'invasió angiolimfàtica s'associa a tumors més grans i pot ser un factor predictor d'afectació ganglionar ⁽²¹⁵⁾⁽²¹⁸⁾. Un 83.4% de les pacients de la sèrie no presentaven invasió angiolimfàtica i veiem com en aquest grup la majoria no tenien ganglis positius, mentre que en el grup amb invasió angiolimfàtica, el percentatge de pacients amb afectació ganglionar en general és més elevat ($p < 0.001$).

La presència de necrosis és un factor ja associat des de fa molts anys a tumors de mal pronòstic, com ara els que no expressen receptors d'estrògens o subtipus basals. En aquestes sèries de pacients amb tumors triple negatius o fenotips basals el percentatge de necrosis tumoral està entre el 35 i 40%, tot i que en el nostre treball és discretament superior arribant a un 53% dels casos ⁽¹⁶⁰⁾⁽²²⁰⁾. L'índex de proliferació cel·lular també es considera un biomarcador pronòstic i per tant, el CMTN tendeix a presentar una expressió augmentada de Ki67. El percentatge de neoplàsies triples negatives que mostren un Ki67 superior a 15 o 20% és elevat, entre un 44 i un 53% en un estudi japonès ⁽²²¹⁾ però amb prevalences més elevades, al voltant del 80%, en altres estudis europeus ⁽¹⁵⁸⁾⁽²²²⁾, així com en la nostra sèrie (Ki67 > 15% en 78% de les pacients). La relació entre aquest índex i l'afectació ganglionar o mida tumoral queda validada en alguns treballs però no en d'altres ⁽²²¹⁾⁽¹⁶⁰⁾. És difícil detectar aquesta relació en el nostre grup per l'alt percentatge de Ki67 elevat, però sí que s'evidencia que tumors T3 i T4 presenten un 85.7% i 100% de Ki67 > 15% així com un 66.7% i un 100% de les neoplàsies amb 4-9 ganglis i més de 10 ganglis respectivament.

Fixant-nos en el grup de pacients que van presentar un esdeveniment posterior relacionat amb el càncer de mama, un 15.1% d'elles ho van fer en forma de malaltia sistèmica, mentre que la recaiguda locoregional només es va observar en 5.5% dels casos (11 pacients). Revisant la literatura, la metaanàlisi de Chen et al. ⁽¹⁵¹⁾ demostra que el CMTN presenta un risc significativament més elevat de recurrència global (HR 3,19; $p < 0.01$) i recurrència locoregional (HR 3,31; $p < 0.01$) respecte el càncer de mama no triple negatiu. La metaanàlisi de Lowery et al. ⁽¹⁵²⁾ descriu una taxa de recurrència locoregional després d'una cirurgia conservadora o mastectomia significativament superior en CMTN (12.5% i 12.9% respectivament) que en els altres subtipus. El baix número de recurrències locals en la nostra sèrie es pot deure en part al biaix que existeix en la selecció de pacients, ja que totes elles es sotmeten a cirurgia d'entrada i tal i com s'ha comentat abans, amb estadis I i II en la gran majoria de casos. El mateix succeeix amb la recaiguda sistèmica, descrita a la literatura al voltant del 35% en CMTN ⁽¹³¹⁾⁽¹⁴⁸⁾ i només del 15% en el nostre treball. Si ens fixem en el tipus de recaiguda a distància, les diferents sèries coincideixen en mostrar un major risc de disseminació a nivell visceral incloent fetge i pulmó (amb una incidència acumulada del 10 i 12% a 15 anys) i a SNC com a primer lloc de recaiguda (10-20% en funció de la sèrie) amb menys predilecció per l'ós ⁽¹³¹⁾⁽¹⁴⁸⁾⁽²²³⁾. Seguint el mateix

patró, el 14.6% de les nostres pacients presenten una recaiguda sistèmica visceral però només un 2% (un número inferior al descrit) ho fan amb malaltia cerebral.

6.2. SUPERVIVÈNCIA

Amb un seguiment llarg, de 22 anys des de l'inici de l'estudi, 72 pacients van ser èxits (un 36%) i només 31 pacients ho van ser degut a la malaltia (un 15.6% del total). Als 5 anys un 80% de les pacients continuaven vives i, tot i que no s'arriba a la mediana de supervivència en concloure l'estudi, les corbes mostren un augment progressiu del número de morts. En analitzar la supervivència específica per càncer de mama però, s'observa com les morts secundàries a la malaltia es produeixen principalment durant els primers 5 anys, amb una probabilitat de supervivència específica similar, del 85% als 5 i 10 anys. Per tant, el descens progressiu en la supervivència global es deu principalment a les morts secundàries a altres causes, principalment a la comorbiditat relacionada amb l'edat ja que es tracta d'un seguiment molt llarg amb una mediana d'edat al diagnòstic de 61 anys. En l'estudi de Carolina del Nord on estan incloses 100 pacients basal-like amb només un 8% d'estadis III i un 5% d'estadis IV, la supervivència específica per càncer de mama als 11 anys és del 75% ⁽¹³²⁾. Amb un seguiment de 8 anys, l'estudi de Dent et al. mostra una mortalitat del 42.2% en 180 pacients amb CMTN no metastàtic (45% ganglis positius) i una supervivència específica per càncer de mama del 73% als 5 anys ⁽¹³¹⁾. En un anàlisi fet amb el registre de la SEER que inclou 35.761 pacients amb CMTN precoç i només un 16% d'estadis III, la supervivència específica per càncer de mama és del 81% als 5 anys ⁽²²⁴⁾. Un altre estudi, en aquest cas croat, que inclou a 152 pacients amb CMTN en estadis inicials (principalment I i II) intervingudes d'inici i, per tant, molt similars a la nostra sèrie, mostra un 26.3% de morts i una supervivència global als 5 anys del 73.7% ⁽²²⁵⁾. Si bé és cert que no es poden fer comparacions, les dades reportades evidencien xifres bastant similars de supervivència global i supervivència específica per càncer de mama entre les diferents sèries, incloent la nostra.

Per altra banda, el nostre treball mostra un 23.6% de recaigudes amb una mediana de temps a la recaiguda de 26 mesos i una mediana de temps a la recaiguda a distància de 20 mesos. Tot i que en l'estudi de Dent et al. el percentatge de pacients que recauen tant a nivell local com sistèmic (13% i 33.9%) és superior al de la nostra sèrie (5.5% i 15.1%), la mediana de temps a la recurrència a distància és superior (2.6 anys en l'estudi canadenc i 20 mesos en el nostre estudi), i inferior en comparació a altres subtipus ⁽¹³¹⁾. El CMTN presenta un patró de recaiguda diferent al d'altres subgrups com el luminal, amb un augment del risc durant els primers 5 anys del diagnòstic i un pic entre el primer i tercer any que davalla ràpidament en els anys posteriors. Així s'observa en la nostra sèrie on la probabilitat de supervivència lliure de recaiguda als 5 i 10 anys és de 0.835 i 0.811 respectivament amb un aplanament posterior de la corba.

6.3. FACTORS PRONÒSTICS

Són nombrosos els estudis retrospectius publicats amb sèries de casos que busquen resoldre quins marcadors clínics, biològics i moleculars poden ser útils per ajudar a valorar el pronòstic de les pacients amb CMTN. Alguns d'ells demostren repetidament que algunes de les característiques estudiades com la mida tumoral, l'estat ganglionar o el grau histològic són factors pronòstics potents i independents. En el nostre treball, a través d'una anàlisi univariant i posteriorment multivariant, s'ha intentat demostrar l'impacte que podien tenir les variables recollides i analitzades en la mortalitat específica per càncer de mama i la recaiguda, basant-nos en el descrit prèviament a la literatura i seguint els criteris REMARK (*Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies*) ⁽²²⁶⁾.

L'edat jove (<35-40 anys) al diagnòstic com a factor pronòstic negatiu continua essent un tema controvertit. Diferents treballs mostren com l'edat jove es relaciona amb tumors més agressius, d'alt grau, lesions més grans i afectació ganglionar així com negativitat dels receptors d'estrògens ⁽²²⁷⁾. En pacients amb CMTN i ≤ 35 anys, el percentatge de ganglis positius i els estadis II i III es mostren significativament més elevats, implicant una pitjor supervivència lliure de malaltia envers aquelles pacients més grans (67.2 versus 78.9% als 5 anys, p 0.031) ⁽²²⁸⁾. Per altra banda però, el treball de Cancellò et al. evidencia com pacients molt joves amb CMTN tenen un pitjor pronòstic quan es comparen amb pacients més grans amb característiques similars de malaltia ⁽²²⁹⁾, amb un augment de la recaiguda locoregional i a distància i una pitjor supervivència lliure de malaltia (HR 2,04, p 0.0566) i supervivència global (HR 2,20, p 0.0776). En el nostre treball només 8 pacients es van diagnosticar amb menys de 35 anys ja que aquestes pacients es tractaven majoritàriament amb un esquema neoadjuvant. Si bé és cert que totes mostraven un grau histològic elevat a la peça quirúrgica, el 87.5% eren T1 (7 pacients), el 50% no presentaven afectació ganglionar i el 37.5% tenien fins a 3 ganglis positius. Probablement per això cap d'elles va progressar sistèmicament i no hi va haver cap èxit secundari al càncer de mama. En analitzar la probabilitat de supervivència específica per càncer de mama i supervivència lliure de recaiguda, no objectivem diferències significatives en funció dels rangs d'edat si bé és cert que en l'anàlisi multivariant i analitzant l'edat de forma contínua, l'augment de l'edat al diagnòstic és un factor protector del risc de recaiguda amb una HR pròxima a l'1.

Quan mirem les nostres corbes de Kaplan i Meier, la probabilitat de supervivència específica per càncer de mama i supervivència lliure de recaiguda disminueix significativament en aquelles pacients amb malaltia palpable. En analitzar la malaltia palpable en l'anàlisi univariant observem una clara relació entre la palpació de la lesió a l'exploració i el risc de recaiguda i mort per càncer de mama (p 0.040 i p 0.017) però aquesta significació es perd en l'anàlisi multivariant. Si bé és cert que la malaltia palpable es relaciona amb tumors més grans i per tant, té sentit que impacti en el pronòstic, és una variable complicada de mesurar i recollir, relacionada amb la localització de la lesió i volum mamari i amb variabilitat interobservador i probablement per això, no considerada ni examinada en la literatura publicada.

El benefici de la cirurgia conservadora i radioteràpia en supervivència és difícil de demostrar en CMTN precoç, amb escassos estudis i resultats diversos. La sèrie de Zumsteg et al. amb 1.242 pacients amb CMTN i T1/T2N0 no troba diferències significatives en recaiguda locoregional o a distància i supervivència lliure de malaltia o supervivència global entre la cirurgia conservadora i radioteràpia o la mastectomia ⁽²³⁰⁾. En una anàlisi retrospectiva de 14.910 pacients de la base de dades de la SEER amb tumors T1/T2N0 triples negatius, les pacients que rebien tractament conservador (tumorectomia i radioteràpia) presentaven una millor supervivència global ($p < 0.001$) i supervivència específica per càncer de mama (p 0.016) que aquelles tractades amb mastectomia sola o mastectomia amb radioteràpia ($p < 0.001$). Als 5 anys, la supervivència específica per càncer de mama era de 94.3% pel tractament conservador, 93.3% per la mastectomia i 83.7% per la mastectomia i radioteràpia. En canvi, en l'anàlisi multivariant la cirurgia conservadora comparada amb la mastectomia mantenia un impacte en la supervivència global (HR 0,717, $p < 0.001$) però no en l'específica per càncer de mama (HR 0,930, p 0.418) ⁽²³¹⁾. Aquestes discrepàncies es poden atribuir a les diferents poblacions d'estudi, amb biaixos de selecció i variables de confusió. Un altre estudi recent del 2022 amb dades extretes de la base de la SEER que també inclou a 12.761 pacients amb CMTN T1-T2N0M0, mostra una supervivència global i una supervivència específica per càncer de mama significativament superiors en pacients intervingudes amb tumorectomia i radioteràpia (89% i 93% respectivament) versus mastectomia (84.5% i 91%) ($p < 0.001$). En l'anàlisi de subgrups, les pacients amb menys de 40 anys presentaven similar supervivència independentment de la cirurgia mentre que aquelles de més de 60 anys es beneficiaven de

la tumorectomia i radioteràpia al marge del grau histològic o la mida tumoral ⁽²³²⁾. Tal i com observem en els nostres resultats, si bé la tumorectomia mostra una probabilitat de mort secundària al càncer de mama inferior a la mastectomia als 5 anys (88.6% versus 73.7%, $p < 0.006$), en l'anàlisi multivariant s'evidencia com el tipus de cirurgia no impacta ni en la mortalitat ni en la recaiguda no contralateral en ajustar-se amb altres factors pronòstics com la mida tumoral.

Amb una manca de dianes terapèutiques, la quimioteràpia és actualment l'únic tractament sistèmic aprovat en l'adjuvència que augmenta la supervivència en CMTN. Tot i que la immunoteràpia ha demostrat un augment de respostes completes patològiques i supervivència lliure d'esdeveniments en l'àmbit neoadjuvant amb un anti PD-L1 com pembrolizumab (HR 0,63, $p < 0.001$) ⁽¹⁷⁹⁾⁽²³³⁾, no disposem encara d'estudis que hagin validat el seu ús en el tractament postquirúrgic. Estudis com el de Liedtke et al, mostren com les taxes de RCp amb la quimioteràpia neoadjuvant son més elevades en pacients amb CMTN versus aquelles amb tumors no triple negatius (22 i 11%, $p < 0.034$) i en l'adjuvència, la metaanàlisi d'Oxford revela una reducció substancial en el risc de recaiguda (RR 0,73, $p < 0.00001$), mortalitat per càncer de mama (RR 0,79, $p < 0.00001$) i mort per qualsevol causa (RR 0,84, $p < 0.00001$) amb l'administració d'una poliquimioteràpia basada en antraciclins versus l'absència de tractament independentment de la positivitats dels receptors estrogènics. En el grup de pacients amb pobre expressió d'estrògens, la mortalitat per càncer de mama als 5 anys és del 22.9% en el grup que rep antraciclins versus el 28.3% en el grup que no rep tractament ⁽¹¹²⁾. En el nostre treball, la probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys és del 88.4% en aquelles pacients amb quimioteràpia adjuvant i del 74.8% ($p < 0.019$) en aquelles sense quimioteràpia, més elevada que en la metaanàlisi d'Oxford. Si bé en el nostre cas aquesta anàlisi de supervivència engloba també pacients que reben taxans, quan mirem específicament la supervivència específica per càncer de mama als 5 anys amb esquemes d'antraciclins sense taxans, aquesta és similar, del 88.7%. En l'anàlisi multivariant el tractament sistèmic adjuvant és un clar factor protector que manté l'impacte de forma molt significativa tant en mort per càncer de mama (HR 0,147, $p < 0.001$) com en recaiguda no contralateral (HR 0,137, $p < 0.001$). Un altre estudi retrospectiu publicat amb 605 pacients amb CMTN en estadis precoços mostra també com l'absència de quimioteràpia adjuvant es manté associada a una pitjor supervivència global i supervivència lliure de malaltia invasiva en l'anàlisi multivariant ($p < 0.001$) ⁽²⁰⁷⁾. Dos treballs amb un alt nombre de pacients inclosos analitzen l'impacte del tractament sistèmic en CMTN i estadis I observant que només el grup de pacients amb tumors pT1c es beneficien de l'administració d'una quimioteràpia, sense milloria significativa en supervivència lliure de càncer de mama ni supervivència global en lesions ≤ 1 cm ⁽²⁰⁸⁾⁽²⁰⁹⁾. Tot i així, un altre estudi retrospectiu que analitza el pronòstic de tumors pT1mic, pT1a i pT1b sense afectació ganglionar mostra com el subtipus triple negatiu s'associa a un augment del risc de recurrència locoregional (HR 3,58), així com dels esdeveniments relacionats amb el càncer de mama (HR 2,18) en l'anàlisi multivariat ⁽²³⁴⁾. Aquesta dada però, no està recollida en la nostra sèrie i per tant, desconeixem les diferències en supervivència així com l'impacte del tractament sobre tumors més petits.

Tal i com hem comentat abans, en analitzar la relació entre el tipus de quimioteràpia i la supervivència no objectivem diferències significatives a favor del règim de combinació amb antraciclins i taxans versus la resta, a diferència de les dades publicades en la metaanàlisi de la EBCTCG on l'addició de taxans a esquemes amb antraciclins reduïa la recurrència (RR 0,86, $p < 0.00001$), mortalitat per càncer de mama (0,87, $p < 0.00001$) i la mortalitat global (0,89, $p < 0.00001$) també en pacients amb un estatus pobre del receptor d'estrògens ⁽¹¹²⁾. Val a dir però, que la probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys és superior en la nostra sèrie en qualsevol de les branques que reben tractament, probablement influïda per una població que, tot i ser triple negativa, inclou majoritàriament estadis I i II. La metaanàlisi de Bray-

brooke et al. del 2021 mostra com un esquema concurrent amb antraciclins i taxans millora la recurrència envers esquemes sense antraciclins també en receptors d'estrògens negatius (RR 0,51, p 0.0008) ⁽²³⁵⁾. En la nostra sèrie però, l'escàs número de pacients tractades amb un esquema sense antraciclins (9 casos) impossibilita la comparació entre els dos tipus de tractament.

Un dels factors pronòstics més ben establerts en el càncer de mama és el grau histològic, sobretot en tumors amb expressió de receptors d'estrògens ⁽²³⁶⁾. En la nostra cohort però, tal i com es reporta en altres estudis retrospectius ⁽²³⁷⁾⁽²²²⁾, no s'evidencia una relació entre el grau histològic i la supervivència, probablement en part perquè el percentatge de graus III és molt elevat (86% GHIII i 2.5% GHI en la nostra sèrie). El mateix succeeix amb el grau nuclear on, amb un 87% de pacients amb grau 3, no mostra cap impacte en l'anàlisi univariant.

L'extensió del carcinoma ductal *in situ* associat a les neoplàsies invasives s'ha estudiat també com a potencial factor pronòstic i, així com la seva presència s'associa de forma significativa a un augment de la recurrència locoregional després d'una cirurgia conservadora i radioteràpia quan l'estat dels marges és desconegut, la significança es perd quan l'estat microscòpic dels marges es té en consideració. En sèries antigues de pacients amb càncer de mama precoç intervingudes amb mastectomia o cirurgia conservadora i radioteràpia, tampoc s'ha demostrat una relació entre la presència o absència de carcinoma intraductal i la supervivència o recaiguda a distància ⁽²⁴⁾. Val a dir però que en aquestes sèries no es tenien en compte els subtipus moleculars i que, probablement per aquests resultats, estudis més actuals no analitzen la presència de component intraductal com a factor pronòstic en el CMTN. En el nostre treball, amb un 55.3% de tumors amb presència de carcinoma *in situ* a la mostra, tampoc es demostra cap impacte en relació a la recaiguda o supervivència específica per càncer de mama.

El valor pronòstic d'altres variables patològiques clàssiques com la mida tumoral o l'afectació ganglionar no sempre queda demostrat en el càncer de mama triple negatiu ja que lesions de petita mida són també potencialment agressives, com s'ha comentat prèviament ⁽²³⁴⁾. Alguns treballs però, mostren que tant la T com la N poden ser factors pronòstics independents en supervivència global o recurrència en tumors triple negatius ⁽¹³⁰⁾⁽²²²⁾. Chen et al. analitza els efectes de l'estat ganglionar i la mida tumoral en una anàlisi univariant i multivariant de la base de dades de la SEER amb 16.618 casos de CMTN, i demostra com tots dos impacten en supervivència global i supervivència específica per malaltia de forma significativa ($p < 0.001$) ⁽¹³⁰⁾. En la nostra sèrie, les corbes de Kaplan i Meier evidencien una pitjor supervivència específica per càncer de mama i supervivència lliure de recaiguda a mesura que augmenta la mida tumoral o el número de ganglis afectats ($p < 0.001$) així com també amb l'augment de l'estadificació. Si la comparem amb resultats d'un altre treball que inclou també dades de la SEER amb més de 20.000 pacients amb CMTN ⁽²³⁸⁾, la probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 4 anys és bastant similar en estadis I (97.3% en la nostra sèrie i 95.1% en la sèrie americana) i en estadis II (88.1% en la nostra sèrie i 83.8% en l'americana) però no en els estadis III, on la probabilitat de supervivència és més elevada en l'estudi de Howlader et al. (53.4% versus 40%) explicable en part pel baix número de pacients en estadis III del nostre treball i perquè l'estudi americà recull dades a partir de l'any 2010 i no del 2000, amb els canvis en el diagnòstic i tractament que això pot suposar. Per a la nostra anàlisi uni i multivariant, s'inclou únicament l'estadi tenint en compte la relació directa amb la T i la N. El resultat de l'estudi multivariant i en concordança amb altres sèries publicades ⁽¹³⁰⁾⁽²²²⁾⁽²³⁹⁾, posa de manifest com l'estadi és un factor pronòstic independent tant en supervivència com en recaiguda no contra lateral, amb un augment de risc extremadament alt en estadis III. Complementàriament a l'afectació ganglionar, una altre factor pronòstic estudiat és la invasió extracapsular. Diferents estudis i la metaanàlisi de Parra et al., ja havien demostrat que l'afectació extranodal en la metàstasis del gangli sen-

tinella era un factor predictor important de presència de càrrega tumoral en la resta de ganglis axil·lars ⁽²¹⁷⁾. Però el seu paper com a factor pronòstic en termes de mortalitat no s'havia establert fins la metaanàlisi al 2016 de Nottegar et al., que amb 5 estudis observacionals que incloïen 624 pacients amb càncer de mama i gangli sentinella positiu, la presència d'extensió extracapsular (163 pacients) en el gangli sentinella s'associava a una pitjor supervivència global i supervivència lliure de malaltia de forma significativa (RR 2,51 i RR 2,07, $p < 0.0001$) ⁽⁶⁶⁾. Altres estudis observacionals mostren l'impacte pronòstic de l'afectació extranodal en termes de supervivència lliure de malaltia i supervivència global en pacients amb càncer de mama i ganglis positius, tant a nivell uni com multivariant. A més, en l'estudi de Neri et al. amb 376 pacients incloses, l'afectació extracapsular en 179 d'elles s'associava a un augment del risc de recaiguda locoregional (13.4% vs. 6.6%; $p = 0.037$) i a distància (43% vs. 16.2%; $p < 0.001$) ⁽²⁴⁰⁾⁽²⁴¹⁾. Quan ens centrem específicament en CMTN, els treballs que analitzen la relació entre l'extensió extranodal i la supervivència són escassos. Un estudi indi, amb 1297 pacients amb CMTN no metastàtic mostra com l'edat avançada, l'estadi III, la presència d'invasió angiolimfàtica i l'extensió perinodal són factors pronòstics independents, indicant una pitjor supervivència lliure de malaltia i supervivència global en l'anàlisi multivariant ⁽²³⁹⁾. Si bé és cert que el percentatge de pacients amb afectació extracapsular de la sèrie de Bajpai et al. no difereix marcadament de la nostra (13% versus 9%), en números absoluts la sèrie índia inclou 1297 pacients i un 50% d'estadis localment avançats. Potser per això, l'invasió perinodal es manté com a factor pronòstic significatiu en el seu estudi uni i multivariant mentre que en la nostra sèrie la significació es perd en l'anàlisi multivariant.

La invasió angiolimfàtica ha estat considerada un marcador pronòstic rellevant del càncer de mama i s'ha utilitzat per a guiar el tractament sistèmic adjuvant per a pacients sense afectació ganglionar. Tot i que no ha estat incorporada en sistemes reconeguts internacionals d'estadificació com el de la AJCC/TNM, estudis antics amb alt nombre de pacients descriuen una supervivència lliure de malaltia invasiva i una supervivència global als 5 anys significativament inferiors en el grup de pacients amb invasió angiolimfàtica (54.5% i 66.0%) envers aquelles que no en presentaven (79.5% i 87.3% respectivament) ⁽⁶⁸⁾. Estudis més recents han investigat la relació entre la invasió angiolimfàtica i la supervivència en pacients amb CMTN amb discrepàncies entre els resultats. Mentre que en algunes sèries es manté com a factor pronòstic independent en supervivència específica per càncer de mama, supervivència lliure de malaltia a distància o supervivència global ⁽²⁴²⁾⁽²⁴³⁾⁽²³⁹⁾, en altres més recents aquesta relació es perd quan en l'anàlisi multivariant s'hi afegixen altres característiques clinicopatològiques ⁽²³⁷⁾⁽²²²⁾. En l'estudi coreà de Kwon et al. per exemple, amb 233 pacients amb CMTN estadis I-III incloses, la invasió limfovacular impacta únicament en la supervivència lliure de recaiguda locoregional en l'estudi multivariant (HR 3,90, $p = 0.001$), mentre que perd significació en la supervivència global, supervivència lliure de malaltia i supervivència lliure de malaltia a distància. En la nostra sèrie la invasió angiolimfàtica es manté com a factor pronòstic independent en mortalitat i recaiguda no contra lateral tan en l'anàlisi uni com multivariant amb unes HR de 2,54 ($p = 0.017$) i 2,80 ($p = 0.004$) respectivament, tenint en compte que tot i ser una sèrie petita, la mostra és bastant homogènia i inclou nombroses variables histopatològiques. Per altra banda cal emfatitzar que en la nostra sèrie la probabilitat de supervivència específica per càncer de mama als 5 anys és del 66.7% quan hi ha invasió angiolimfàtica i del 88.8% quan aquesta no existeix, dades que es reproduïen en el treball coreà on amb una població similar a la nostra (86.3% T1/T2, 63.1% N0 i 22.3% N1), la supervivència lliure de malaltia als 5 anys és del 70% en aquelles que presenten invasió angiolimfàtica pujant al 85.6% en aquelles sense invasió ⁽²³⁷⁾.

Tot i que la presència de necrosis s'ha relacionat amb malaltia més agressiva, la informació sobre el seu paper en el pronòstic del CMTN és escassa. En un estudi xinès amb 154 pacients amb CMTN, la necrosis es va relacionar amb un augment del risc de recurrència en l'anàlisi univariant ⁽²⁴⁴⁾ i l'estudi de Urru et al amb

840 pacients incloses amb CMTN, mostrava una associació significativa entre la presència de necrosis i la mortalitat, fins i tot després de tenir en compte altres factors pronòstics (HR 1,61, $p < 0.05$)⁽²²²⁾. En el nostre treball, amb un 53% de lesions amb necrosis, no existeix una relació directa entre aquesta i la supervivència.

I finalment, esmentar el valor de l'índex de proliferació cel·lular Ki 67. Tal i com s'ha comentat prèviament, la nostra sèrie i coincidint amb algunes sèries europees, mostra un percentatge elevat de pacients amb $Ki67 > 15\%$. A més, en un 6.5% no disposem d'aquesta dada. Probablement per això no es detecten diferències en les corbes de supervivència ni tampoc mostra impacte en mort o recaiguda en l'anàlisi multivariant. En treballs com els de Urru et al. l'expressió de Ki67 superior al 16% s'associa amb un augment significatiu de la mortalitat (HR 2,19) en l'anàlisi multivariant però no es mostra com a factor predictor de recurrència quan es tenen en compte altres variables clinicopatològiques⁽²²²⁾. En la sèrie croata de Vuger et al., molt similar a la nostra tant per número com característiques de les pacients, el valor de Ki67 no es relaciona amb la supervivència en l'anàlisi multivariant⁽²²⁵⁾.

6.4. DEBILITATS I FORTALESES

Els resultats d'aquest estudi s'han d'interpretar tenint en consideració diverses limitacions, principalment inherents al seu disseny retrospectiu. Tenint en compte que tota la informació s'extreu de la història clínica de les pacients i que és un estudi amb el reclutament iniciat a l'any 2000, existeixen dades clíniques importants com l'índex de massa corporal o l'estatus hormonal així com dades histològiques com l'infiltrat limfocitari peritumoral que podrien contribuir a modificar els resultats de l'anàlisi uni o multivariant i que no estan recollides en la nostra base de dades. Una altra limitació rau en el fet d'incloure únicament pacients intervingudes d'inici de CMTN. Fins al 2010 no es van ampliar més els criteris en l'ús de la neoadjuvència, fent que durant els primers anys de l'estudi la quimioteràpia neoadjuvant es limités principalment a estadis localment avançats. Per tant, la mostra està representada majoritàriament per estadis I i II afectant directament a la supervivència. Per altra banda, un període de reclutament tan llarg té impacte en el diagnòstic, per exemple amb la introducció de l'ecografia axil·lar o la BAG per RMN, però també en el tractament tan quirúrgic com sistèmic, per exemple amb l'aparició de la BSGS o els canvis en els esquemes de quimioteràpia i, per tant, els valors d'algunes variables vindran donats per la temporalitat en l'estudi. Finalment en tractar-se d'un estudi retrospectiu, la manca de comparador limita les nostres troballes i impossibilita la seva generalització al CMTN de forma específica.

Per altra banda però, tot i ser un estudi amb un ample període de reclutament també té un seguiment molt llarg i per tant, tenint en compte que es tracta d'una sèrie de CMTN on els esdeveniments succeeixen principalment durant els primers cinc anys del diagnòstic, ens permet conèixer l'evolució de les pacients i sobretot si aquests esdeveniments estan relacionats amb el càncer de mama. Cal remarcar també que és una sèrie molt homogènia amb uns criteris d'inclusió ben definits i limitada a un sol centre amb un alt grau d'especialització en càncer de mama. Això afavoreix un diagnòstic histològic acurat seguint les mateixes guies i protocols, tècniques de laboratori i punts de tall, un diagnòstic radiològic minuciós amb especialistes amb àmplia i llarga experiència no només amb la mamografia o ecografia si no també amb la RMN mamària així com la biòpsia guiada per RMN i un tractament precís i individualitzat a cada pacient, guiat per especialistes amb àmplia trajectòria en el tractament d'aquest tipus de neoplàsies, tan a nivell quirúrgic com sistèmic. Finalment, amb només 199 pacients es considera un treball amb altres fortalezes destacables per l'ample número de variables estudiades tenint en compte que algunes d'elles estan reportades escassament a la literatura i que són limitades les sèries que estudien aquest alt número de factors pronòstics.



CONCLUSIONS

7- CONCLUSIONS

El càncer de mama triple negatiu és un subconjunt establert de càncer de mama amb un comportament clínic i una història natural que difereixen d'altres subtipus.

1. El nostre estudi amb 199 pacients intervingudes d'inici d'una neoplàsia triple negativa mostra unes característiques clíniques, radiològiques i histopatològiques similars a les reportades en nombroses sèries retrospectives, si bé és cert que pel fet d'excloure pacients amb tractament preoperatori, apareixen divergències principalment relacionades amb la mida tumoral, afectació ganglionar, estadificació o tipus de cirurgia entre d'altres.
2. En analitzar la supervivència es posen de manifest dues qüestions: si bé l'agressivitat d'aquest subtipus de neoplàsia condueix a una aparició precoç dels esdeveniments relacionats amb la malaltia, la nostra sèrie mostra una supervivència específica per càncer de mama que arriba al 85% als 5 anys i ja no es modifica en els anys posteriors.
3. Amb la inclusió de nombroses variables en l'anàlisi uni i multivariant, hem intentat per altra banda cercar aquells factors pronòstics que impacten tant en recaiguda com en supervivència. Corroborant el que hi ha descrit a la literatura, l'estadificació, la invasió angiolímfàtica i l'absència de quimioteràpia mostren una associació significativa tant en recaiguda no contra lateral com en mortalitat específica per càncer de mama quan s'analitzen conjuntament utilitzant el mètode de regressió de Cox. Per altra banda però, altres variables com el tipus de cirurgia o quimioteràpia, l'afectació extracapsular o la necrosis no queden validades com a factors pronòstics independents.
4. En definitiva, amb la descripció d'una base àmplia i homogènia de pacients diagnosticades i intervingudes de CMTN en la nostra institució i analitzant la supervivència i l'impacte pronòstic de nombroses variables algunes d'elles escassament reportades en estudis previs, queda validada una supervivència específica per càncer de mama que supera el 80% als 5 anys amb un comportament similar al descrit en la literatura així com tres factors que impacten significativament en la recaiguda i supervivència.
5. Tenint en compte aquests resultats, es reafirma la necessitat de continuar amb la investigació en aquest subtipus de malaltia, tant en la recerca de nous biomarcadors i dianes terapèutiques com en el disseny de tractaments que aconseguixin impactar en la supervivència d'aquestes pacients.

The background of the page is a light blue image showing concentric ripples on water, creating a sense of movement and depth. The ripples are more pronounced in the lower half of the page.

LÍNIES DE FUTUR

8- LÍNIES DE FUTUR

El nostre objectiu a curt termini és l'estudi de l'infiltrat limfocitari i la seva relació amb la recaiguda i mortalitat així com l'impacte de la mutació de BRCA en el grup que disposem d'aquesta informació. Per altra banda, l'ampliació de la sèrie incloent el subgrup de pacients que va rebre quimioteràpia neoadjuvant ens permetrà no només disposar d'una mostra més àmplia si no també, d'augmentar-ne la variabilitat amb dones més joves i més estadis localment avançats.



BIBLIOGRAFIA

9. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
3. Probabilidad M, Estimaci H. Las cifras del cáncer en España 2019. 2019;
4. SEOM.org. Las cifras del cáncer en España 2023. 2023.
5. Miguel Martín, Marina Pollan, Carlos Jara, Sara Lopez Tarruella, Eva Carrasco. El Álamo III. 2014.
6. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Vol. 151, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2017. 1–32 p.
7. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive Factors and Breast Cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):36–47.
8. Pollán M, Ascunce N, Ederra M, Murillo A, Erdozáin N, Alés-Martínez JE, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: A Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res.* 2013;15(1):1–11.
9. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(3):229–37.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet (London, England).* 2002;360(9328):187–95.
11. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(4):296–305.
12. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(4):215–7.
13. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer: A statement of the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):83–93.
14. Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, Engeland A, Maskarinec G, Selmer R, et al. Smoking duration before first childbirth: an emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control.* 2013;24(7):1347–56.
15. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2004;7(1):21.
16. Van Den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152(6):514–27.
17. Neilson HK, Farris MS, Stone CR, Vaska MM, Brenner DR, Friedenreich CM. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: A systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2016;24(3):322–44.

18. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014; 111(7):1454–62.
19. Wu AH, Yu MC, Tseng C-C, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2008 Jan 8;98(1):9–14.
20. Urbano T, Vinceti M, Wise LA, Filippini T. Light at night and risk of breast cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Health Geogr*;20(1):1–26.
21. Hong J, He Y, Fu R, Si Y, Xu B, Xu J, et al. The relationship between night shift work and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Open Med* 2022;17(1):712–31.
22. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329–33.
23. Nielsen FC, Van Overeem Hansen T, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: New genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):599–612.
24. Jay R. Harris Marc E. Lippman Monica Morrow CKO. Diseases of the breast. Fifth edit. Lippincott Williams and Wilkins 2014.
25. Lakhani S.R. Ellis. I.O. Schnitt S.J. Tan P.H. van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours No 4. 2012.
26. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care*. 2013;8(2):149–54.
27. ELSTON CW, ELLIS IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403–10.
28. Silva L Da, Parry S, Reid L, Keith P, Waddell N, Kossai M, et al. Aberrant expression of e-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(5):773–83.
29. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RIC, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 1984;50(1):23–30.
30. Brufsky AM. Understanding the estrogen receptor signaling pathway: Focus on current endocrine agents for breast cancer in postmenopausal women. *Community Oncol*. 2011;8(8):343–52.
31. Leong ASY, Zhuang Z. The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment. *Pathobiology*. 2011;78(2):99–114.
32. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784–95.
33. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. *Oncologist*. 2009;14(4):320–68.
34. Wolff AC, Elizabeth Hale Hammond M, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105–22.
35. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast Cancer Subtypes as Defined by the Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), and the Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

- (HER2) among Women with Invasive Breast Cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593–602.
36. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195–205.
 37. Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast Cancer*. 2008;15(4):303–8.
 38. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;78(1):105–18.
 39. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 Status With Estrogen and Progesterone Receptors and Histologic Features in 3,655 Invasive Breast Carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(4):541–6.
 40. Kos Z, Dabbs DJ. Biomarker assessment and molecular testing for prognostication in breast cancer. Vol. 68, *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 70–85.
 41. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). Vol. 75, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2017. p. 284–98.
 42. Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, Wienert S, Loibl S, Klauschen F. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. *Breast*. 2015;24:S67–72.
 43. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo L, Arun I, Badve SS, Bane AL, et al. Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67: Phase 3 of an international multicenter collaboration. *npj Breast Cancer*. 2016;2(1):16014.
 44. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Resh CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
 45. Sørile T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869–74.
 46. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700–12.
 47. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23.
 48. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(2):203–9.
 49. Hergueta-Redondo M, Palacios J, Cano A, Moreno-Bueno G. "New" molecular taxonomy in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(12):777–85.
 50. Sørile T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418–23.
 51. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006 Apr 27;7:96.

52. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61–70.
53. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DSA, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(6):560–9.
54. Sahlberg KK, Hongisto V, Edgren H, Mäkelä R, Hellström K, Due EU, et al. The HER2 amplicon includes several genes required for the growth and survival of HER2 positive breast cancer cells. *Mol Oncol*. 2013;7(3):392–401.
55. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011;5(1):5–23.
56. Prat A, Adamo B, Cheang MCU, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular Characterization of Basal-Like and Non-Basal-Like Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):123–33.
57. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer*. 2008 Jul 1;123(1):236–40.
58. Pourteimoor V, Mohammadi-Yeganeh S, Paryan M. Breast cancer classification and prognostication through diverse systems along with recent emerging findings in this respect; the dawn of new perspectives in the clinical applications. *Tumor Biol*. 2016;37(11):14479–99.
59. Edge S, Byrd D, Compton C. AJCC (American Joint Committee on Cancer). *Cancer Staging Manual*. Vol. 7, Springer-Verlag. 2010. 347 p.
60. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. *J Am Coll Surg*. 2009 Mar 1;208(3):341–7.
61. Van Der Hage JA, Mieog JSD, Van De Velde CJH, Putter H, Bartelink H, Van De Vijver MJ. Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: Pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R68.
62. Chan DSM, Norat T. Obesity and Breast Cancer: Not Only a Risk Factor of the Disease. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(5).
63. CL C, C A, DE H. Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,740 Breast Cancer Cases. *Cancer*. 1989;63(1).
64. Dosani M, Truong PT. Controversies in locoregional management of breast cancer with low volume pN0(i+) and pN1mi nodal disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(9):803–10.
65. Dutta SW, Volaric A, Morgan JT, Chinn Z, Atkins KA, Janowski EM. Pathologic Evaluation and Prognostic Implications of Nodal Micrometastases in Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2019;29(2):102–10.
66. Nottegar A, Veronese N, Senthil M, Roumen RM, Stubbs B, Choi AH, et al. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis. Vol. 42, *European Journal of Surgical Oncology*. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 919–25.
67. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: Paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2007 Nov 1;7.
68. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):729–35.

69. Chen YY, Schnitt SJ. Prognostic factors for patients with breast cancers 1 cm and smaller. Vol. 51, Breast Cancer Research and Treatment. Breast Cancer Res Treat; 1998. p. 209–25.
70. Ravelli A, Roviello G, Cretella D, Cavazzoni A, Biondi A, Cappelletti MR, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and breast cancer: Beyond the prognostic and predictive utility. Tumor Biol. 2017;39(4).
71. Mahmoud SMA, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AHS, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29(15):1949–55.
72. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2014;26:259–71.
73. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018 Jan 1;19(1):40–50.
74. Nelson MA, Ngamcherdtrakul W, Luoh SW, Yantasee W. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. Cancer Metastasis Rev. 2021;40(2):519–36.
75. Matsumoto A, Jinno H, Ando T, Fujii T, Nakamura T, Saito J, et al. Biological markers of invasive breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2016 Feb;46(2):99–105.
76. Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. J Clin Oncol. 1990;8(1):103–12.
77. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol. 2007;25:5287–312.
78. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: Level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: Analytical and critical review. Vol. 132, Breast Cancer Research and Treatment. 2012. p. 895–915.
79. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(16):2784–95.
80. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344(11):783–92.
81. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares F V. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer. 2007;7:153.
82. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Oncologist. 2008; 13(6):620–30.
83. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, Breast. Churchill Livingstone; 2011. p. 485–90.

84. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;372(8):724–34.
85. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733–43.
86. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):689–99.
87. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–31.
88. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791–800.
89. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–28.
90. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: Meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg*. 2013;257(2):249–55.
91. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):18–30.
92. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194–220.
93. Gradishar WJ. Breast Cancer. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol (NCCN Guidel) Breast Cancer*
94. Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson B, Blair SL, et al. *NCCN Guidelines Version 4.2021 Breast Cancer*. 2021.
95. Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, Delgado Bolton RC, Orcajo Rincon J, Garcia Garzon JR, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumor Biol*. 2017;39(10):1–23.
96. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):474–86.
97. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Lin Gomez S, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status.
98. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1158–70.
99. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;305(6):569–75.
100. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297–305.

101. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, H van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303–10.
102. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707–16.
103. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47–56.
104. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Vol. 162, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2017. p. 409–17.
105. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307–16.
106. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317–27.
107. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):314–20.
108. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):3–10.
109. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127–35.
110. McBride A, Allen P, Woodward W, Kim M, Kuerer HM, Drinka EK, et al. Locoregional recurrence risk for patients with T1,2 breast cancer with 1-3 positive lymph nodes treated with mastectomy and systemic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(2):392–8.
111. Sonnenblick A, Piccart M. Adjuvant systemic therapy in breast cancer: Quo vadis? *Ann Oncol.* 2015;26(8):1629–34.
112. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432–44.
113. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5381–7.
114. Caparica R, Bruzzone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. Anthracycline and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(1):27–37.
115. Breast Cancer Trialists' E, Group C. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy

- for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1277–92.
116. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440–52.
 117. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–84.
 118. Bradley R, Burrett J, Clarke M, Davies C, Duane F, Evans V, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341–52.
 119. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Ch B, Taylor C, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years.
 120. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(18_suppl):5–5.
 121. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805–16.
 122. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122–37.
 123. Pagani O, Regan MMD, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *n engl j med*. 2014;371:107–25.
 124. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 - Positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744–52.
 125. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1868–75.
 126. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–31.
 127. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1688–700.
 128. Won KA, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives. *Int J Oncol*. 2020;57(6):1245–61.
 129. Chaudhary LN. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions. *Semin Oncol*. 2020;47(4):201–8.
 130. Chen SS, Tang SC, Li K, Wu J, Li X, Ren H, et al. Predicting the Survival of Triple-Negative Breast Cancer in Different Stages: A SEER Population Based Research Referring to Clinicopathological Factors. *Cancer Invest*. 2020;38(10):549–58.

131. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15):4429–34.
132. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *J Am Med Assoc.* 2006;295(21):2492–502.
133. Stark A, Kleer CG, Martin I, Awuah B, Nsiah-Asare A, Takyi V, et al. African ancestry and higher prevalence of triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2010;116(21):4926–32.
134. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer.* 2007;109(9):1721–8.
136. Rauh C, Gass P, Heusinger K, Haeberle L, Jud SM, Hein A, et al. Association of molecular subtypes with breast cancer risk factors: A case-only analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24(6):484–90.
137. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies. *Artic | JNCI.* 2011;103:250.
138. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):479–83.
139. Ae RCM, Newman B, Chiu-Kit AE, Ae T, Moorman PG, Kathleen AE, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109:123–39.
140. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, Mctiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH, et al. Reproductive History and Oral Contraceptive Use in Relation to Risk of Triple-Negative Breast Cancer. *Artic | JNCI.* 2011;103:470.
141. Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J, et al. Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2011;22(5):775–83.
142. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. Vol. 293, *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2016. p. 247–69.
143. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(4):304–11.
144. Stevens KN, Fredericksen Z, Vachon CM, Wang X, Margolin S, Lindblom A, et al. 19p13.1 Is a triple-negative-specific breast cancer susceptibility locus. *Cancer Res.* 2012;72(7):1795–803.
145. Metzger-Filho O, Tutt A, De Azambuja E, Saini KS, Viale G, Loi S, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1879–87.
146. Turner NC, Reis-Filho JS. Tackling the diversity of Triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(23):6380–8.
147. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: Challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(11):674–90.
148. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271–7.
149. Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, et al. Disruption of the expected

- positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. *Cancer*. 2003;98(8):1569–77.
150. Bernier J, Poortmans PMP. Surgery and radiation therapy of triple-negative breast cancers: From biology to clinics. *Breast*. 2016;28:148–55.
 151. Chen J, Jiang P, Wang H jin, Zhang J yi, Xu Y, Guo M hong, et al. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast-conserving therapy: A 15-study meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):1–10.
 152. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: A systematic review by receptor phenotype. Vol. 133, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012. p. 831–41.
 153. Lee Y-M, Man , Oh H, Go J-H, Han · Kyudong, Choi · Song-Yi. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer: understanding of subtype categories and clinical implication. *Genes Genomics*. 2020;42:1381–7.
 154. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121.
 155. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Vol. 22, *Breast Cancer Research*. 2020.
 156. Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol*. 2014;232(2):142–50.
 157. Neven P, Brouckaert, Wildiers, Floris. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012;2012:511.
 158. Mihaela Ilie S, Elena Bacinschi X, Botnariuc I, Anghel M. Breast Cancer-Targets and Therapy Dovepress Potential clinically useful prognostic biomarkers in triple-negative breast cancer: preliminary results of a retrospective analysis. *Breast Cancer-Targets Ther*. 2018;10–177.
 159. da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. Vol. 145, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. 102855 p.
 160. Hashmi AA, Edhi MM, Naqvi H, Faridi N, Khurshid A, Khan M. Clinicopathologic features of triple negative breast cancers: An experience from Pakistan. *Diagn Pathol*. 2014;9(1).
 161. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(29):46482–91.
 162. McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Chanplakorn N, Wongwaisayawan S, Incharoen P, et al. Androgenic pathway in triple negative invasive ductal tumors: Its correlation with tumor cell proliferation. *Cancer Sci*. 2013;104(5):639–46.
 163. Qu Q, Mao Y, Fei X-C, Shen K-W. The Impact of Androgen Receptor Expression on Breast Cancer Survival: A Retrospective Study and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82650.
 164. Kim Y, Jae E, Yoon M. Influence of androgen receptor expression on the survival outcomes in breast cancer: A meta-analysis. *J Breast Cancer*. 2015;18(2):134–42.
 165. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105–13.

166. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: A pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559–69.
167. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(7):5449–64.
168. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, et al. Incidence and Outcome of BRCA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Diagnosis, Progn Clin Cancer Res*. 2011;17(5).
169. Kayali M, Abi Jaoude J, Mohammed M, Khabsa J, Tfayli A, Poortmans P, et al. Post-mastectomy Radiation Therapy in Triple-Negative Breast Cancer Patients: Analysis of the BEATRICE Trial. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(1):460–6.
170. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497–508.
171. Gupta S. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. *Cancer Res* (2023) 83 (5_Supplement): GS5-01.
172. Yu K Da, Ye FG, He M, Fan L, Ma D, Mo M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women with Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1390–6.
173. Huo X, Li J, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1–11.
174. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;9:7–9.
175. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440–52.
176. Mastro L Del, Poggio F, Blondeaux E, Placido S De, Laurentiis M De, Bisagni G, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer patients: End-of-study results from a randomized, phase III trial of the Gruppo Italiano Mammella (GIM). *Ann of Oncol*. Volume 33, supplement 7, S599-S600, September 2022
177. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817–28.
178. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44–59.
179. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21.

180. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558–66.
181. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526–35.
182. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1269–82.
183. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497–509.
184. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline BRCA pathogenic variant. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):388–94.
185. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394–405.
186. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, Phillips K-A, Eisen A, Johannsson OT, et al. VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(5):566–8.
187. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529–41.
188. Jeong JH, Kim S-B. Antibody-drug conjugates targeting Trop-2: Clinical developments in early breast cancer therapy. *The Breast*. 2022:199–203.
189. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118–45.
190. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33.
191. Howard FD. Epidemiology of Triple-negative breast cancer. *Cancer J*. 2021;5(1):157–157.
192. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438–51.
193. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):609–14.
194. Cortet M, Bertaut A, Molinié F, Bara S, Beltjens F, Coutant C, et al. Trends in molecular subtypes of breast cancer: Description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer*. 2018;18(1).
195. van der Meer DJ, Kramer I, van Maaren MC, van Diest PJ, C. Linn S, Maduro JH, et al. Comprehensive trends in incidence, treatment, survival and mortality of first primary invasive breast cancer stratified by age, stage and receptor subtype in the Netherlands between 1989 and 2017. *Int J Cancer*. 2021;148(9):2289–303.

196. Mohanty SS. Correlation of expression of hormone and HER2 receptors with various clinico-pathological prognostic parameters and with each other in malignant breast lesion. *Ann Diagn Pathol*. 2021;50:151659.
197. Krizmanich-Conniff KM, Paramagul C, Patterson SK, Helvie MA, Roubidoux MA, Myles JD, et al. Triple receptor-negative breast cancer: Imaging and clinical characteristics. *Am J Roentgenol*. 2012 Aug;199(2):458–64.
198. Gao B, Zhang H, Zhang SD, Cheng XY, Zheng SM, Sun YH, et al. Mammographic and clinicopathological features of triple-negative breast cancer. *B J Radiol*. 2014;87:20130496.
199. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1160–6.
200. Yang WT, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):405–10.
201. Li J, Han X. Research and progress in magnetic resonance imaging of triple-negative breast cancer. *Magn Reson Imaging*. 2014;32(4):392–6.
202. Sung JS, Jochelson MS, Brennan S, Joo S, Wen YH, Moskowitz C, et al. MR imaging features of triple-negative breast cancers. *Breast J*. 2013;19(6):643–9.
203. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: Correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2009;250(3):638–47.
204. Wang J, Xie X, Wang X, Tang J, Pan Q, Zhang Y, et al. Locoregional and distant recurrences after breast conserving therapy in patients with triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22(4):247–55.
205. Garvey EM, Senior DA, Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, McCullough AE, et al. Rates of residual disease with close but negative margins in breast cancer surgery. *Breast*. 2015;24(4):413–7.
206. Sioshansi S, Ehdaivand S, Cramer C, Lomme MM, Price LL, Wazer DE. Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):3893–8.
207. Leon-Ferre RA, Polley MY, Liu H, Gilbert JA, Cafourek V, Hillman DW, et al. Impact of histopathology, tumor-infiltrating lymphocytes, and adjuvant chemotherapy on prognosis of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(1):89–99.
208. Steenbruggen TG, van Werkhoven E, van Ramshorst MS, Dezentjé VO, Kok M, Linn SC, et al. Adjuvant chemotherapy in small node-negative triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer*. 2020;135:66–74.
209. Du ZL, Wang Y, Wang DY, Zhang L, Bian ZM, Deng Y, et al. Evaluation of a beneficial effect of adjuvant chemotherapy in patients with stage I triple-negative breast cancer: a population-based study using the SEER 18 database. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(2):429–38.
210. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant Docetaxel for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2200–10.
211. Montagna E, Maisonneuve P, Rotmensz N, Cancelli G, Iorfida M, Balduzzi A, et al. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: Histologic subtyping to inform the outcome. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(1):31–9.

212. Ishikawa Y, Horiguchi J, Toya H, Nakajima H, Hayashi M, Tagaya N, et al. Triple-negative breast cancer: Histological subtypes and immunohistochemical and clinicopathological features. *Cancer Sci*. 2011 Mar;102(3):656–62.
213. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007;9(5):1–14.
214. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):247–69.
215. Chas M, Boivin L, Arbion F, Jourdan ML, Body G, Ouldamer L. Clinicopathologic predictors of lymph node metastasis in breast cancer patients according to molecular subtype. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(1):9–15.
216. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Hwang RF. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: A predictor of nonsentinel node tumor burden. *Breast Dis*. 2004;15(1):66–7.
217. Van La Parra RFD, Peer PGM, Ernst MF, Bosscha K. Meta-analysis of predictive factors for non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive SLN. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(4):290–9.
218. Mohammed RA, Ellis IO, Mahmmod AM, Claire Hawkes E, Green AR, Rakha EA, et al. Lymphatic and blood vessels in basal and triple-negative breast cancers: characteristics and prognostic significance. *Mod Pathol*. 2011;24:774–85.
219. Elwan A, Abdelrahman AE, Alnagar AA, Abdelhamid MI, Nawar N. Clinicopathological features and treatment challenges in triple negative breast cancer patients: A retrospective cohort study. *Turk Patoloji Derg*. 2021;37(2):121–9.
220. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*. 2006;49(1):22–34.
221. Nakagawa M, Bando Y, Nagao T, Morimoto M, Takai C, Ohnishi T, et al. Expression of p53, Ki-67, E-cadherin, N-cadherin and TOP2A in triple-negative breast cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(6):2389–93.
222. Urru SAM, Gallus S, Bosetti C, Moi T, Medda R, Sollai E, et al. Clinical and pathological factors influencing survival in a large cohort of triple-negative breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1).
223. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer*. 2019;121:991–1000.
224. Nelson DR, Brown J, Morikawa A, Method M. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One*. 2022;17(2 February).
225. Tečić Vuger A, Šeparović R, Vazdar L, Pavlović M, Lepetić P, Šitić S, et al. Characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer patients: a croatian single institution retrospective cohort study. *Acta Clin Croat*. 2020;59(1):97–108.
226. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2012;9(5).
227. Sei HA, Byung HS, Seok WK, Seung IK, Jeong J, Ko SS, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: Nationwide survival data in Korea - A report from the Korean breast cancer society. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2360–8.

228. Liu Y, Xin T, Huang D yong, Shen W xi, Li L, Lv Y ju, et al. Prognosis in very young women with triple-negative breast cancer: retrospective study of 216 cases. *Med Oncol.* 2014;31(12):1–4.
229. Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(10):1974–81.
230. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, Zheng J, Zhang Z, Robson M, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3469–76.
231. Li H, Chen Y, Wang X, Tang L, Guan X. T1-2N0M0 Triple-Negative Breast Cancer Treated With Breast-Conserving Therapy Has Better Survival Compared to Mastectomy: A SEER Population-Based Retrospective Analysis. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(6):e669–82.
232. Saifi O, Chahrour MA, Li Z, Hoballah J, Panoff J, Vallow LA, et al. Is breast conservation superior to mastectomy in early stage triple negative breast cancer? *Breast.* 2022;62:144–51.
233. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556–67.
234. Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis in women with small (T1mic,T1a,T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(3):713–20.
235. Braybrooke J, Bradley R, Gray R, Hills R, Liu Z, Pan H, et al. GS2-06 . Taxane with anthracycline versus taxane without anthracycline: An individual with early-stage breast cancer in 13 randomised trials. 2021;646:2–3.
236. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. Vol. 12, *Breast Cancer Research.* 2010.
237. Kwon J, Eom KY, Koo TR, Kim BH, Kang E, Kim SW, et al. A prognostic model for patients with triple-negative breast cancer: Importance of the modified nottingham prognostic index and age. *J Breast Cancer.* 2017;20(1):65–73.
238. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619–26.
239. Bajpai J, Kashyap L, Vallathol DH, Das A, Singh M, Pathak R, et al. Outcomes of non-metastatic triple negative breast cancers: Real-world data from a large Indian cohort. *Breast.* 2022;63(March):77–84.
240. Neri A, Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Guarnieri A, Pallucca E, et al. Prognostic value of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in T1 to T3 breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(3):246–53.
241. Kanyilmaz G, Findik S, Benli Yilmaz B, Aktan M. The Significance of Extent of Extracapsular Extension in Patients with T1-2 and N1 Breast Cancer. *Eur J Breast Heal.* 2018;14(4):218–24.
242. Rakha EA, Martin S, Lee AHS, Morgan D, Pharoah PDP, Hodi Z, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2012;118(15):3670–80.
243. Gujam FJA, Going JJ, Mohammed ZMA, Orange C, Edwards J, McMillan DC. Immunohistochemical detection improves the prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in primary ductal breast cancer. *BMC Cancer.* 2014;14(1):1–11.
244. Liu YX, Wang KR, Xing H, Zhai XJ, Wang LP, Wang W. Attempt towards a novel classification of triple-negative breast cancer using immunohistochemical markers. *Oncol Lett.* 2016;12(2):1240–56.



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Medicina