



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA

OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Variables Relacionadas con la Respuesta a Terapia Sistémica

Primaria en el Cáncer de Mama

D. José Antonio Bravo Hernández

2015

**Variables Relacionadas con la Respuesta a Terapia
Sistémica Primaria en el Cáncer de Mama**

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer enormemente a todas aquellas personas que me han animado a realizar este trabajo, desde grandes amigos de mi adolescencia y la Universidad de Murcia, hasta compañeros de trabajo, sin olvidar por supuesto el apoyo de mi familia.

Agradecer de manera especial al Dr. Piñero, por aceptar tutelarme en la realización de esta tesis y hacerlo con gran capacidad docente (que ya tuve la suerte de disfrutar en mi época de universitario), transmitiéndome sus conocimientos tanto en investigación como en actividad asistencial en el campo de la patología mamaria.

También mencionar a la Dra. Serrano y resto de compañeros del Servicio de Cirugía General del Hospital del Vinalopó (Elche), por permitirme trabajar y desarrollarme como cirujano a vuestro lado

A Domingo, Toñi y Cati, pues es imposible recibir más cariño, ayuda, y comprensión tanto en las etapas buenas como no tan buenas de mi vida...

Y por último... ¡¡¡Gracias Ángela y Alejandro!!!! Siempre estaré en deuda con vosotros, pues no existe nada en este mundo con lo que pueda pagar lo inmensamente feliz que día tras día me hacéis!!!!

Mis más sinceros agradecimientos.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

IARC: International Agency for Research on Cancer

BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

CMF: Ciclofosfamida, Metotrexate, 5-fluorouracilo

AC: Adriamicina, Ciclofosfamida

FAC: 5-Fluorouracilo, Adriamicina, Ciclofosfamida

FEC: 5-Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida

TC: Taxotere, Ciclofosfamida

FDA: Food and Drug Administration

IA: Inhibidores de la Aromatasa

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

SG: Supervivencia Global

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

T-DM1: Trastuzumab emtansina

PARP: poli-ADP-ribosa polimerasa

TSP: Terapia Sistémica Primaria

RE: Receptor de Estrógenos

RP: Receptor de Progesterona

RPc: Respuesta Patológica Completa

CDIS: Carcinoma Ductal In Situ

RCB: Residual Cancer Burden

OMS: Organización Mundial de la Salud

QMT: Quimioterapia

BRCA1: Breast Cancer gen 1

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

PCR: polymerase chain reaction

RS: Recurrence Score

HT: hormonoterapia

BCI: Breast Cancer Index

CC: cirugía conservadora

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

RMN: resonancia magnética nuclear

RLR: recidiva locorregional

LA: linfadenectomía axilar

BAG: biopsia aguja gruesa

PAAF: punción aspiración aguja fina

ACO: anticonceptivos orales

THS: terapia hormonal sustitutiva

CLA: carcinoma localmente avanzado

RLM: ratio linfocito / monocito

RNL: ratio neutrófilo / linfocito

TAC: tomografía axial computarizada

PET: tomografía por emisión de positrones

AJCC: American Joint Committee on Cancer

OMS: Organización Mundial de la Salud

CISH: chromogenic in situ hybridization

FISH: fluorescent in situ hybridization

ACR: American College of Radiology

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

UICC: Unión Internacional de Control del Cáncer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ÍNDICE

Índice

01 Introducción.....	23
1.1 Importancia del cáncer de mama en la actualidad.....	25
1.2. Evolución del tratamiento del cáncer de mama.....	27
1.3. Principios de la Terapia Sistémica Primaria (TSP) en el cáncer de mama.....	35
1.3.1. Valoración de la respuesta a TSP.....	37
1.3.2. Respuesta patológica completa a la TSP.....	41
1.3.3. Esquemas terapéuticos neoadyuvantes en cáncer de mama.....	43
1.4. De la clasificación histológica del cáncer de mama a la clasificación inmunohistoquímica.....	47
1.5. Efectos de la TSP en el tratamiento locorregional del cáncer de mama.....	57
1.5.1. Respuesta patológica completa y cirugía conservadora.....	58
1.5.2. Evaluación preoperatoria de la respuesta tumoral a la TSP.....	61
1.5.3. Estudio de los márgenes quirúrgicos después de TSP.....	63
1.5.4. Relación entre las complicaciones postoperatorias y la TSP.....	64
1.5.5. Recidiva locorregional tras la TSP.....	66
1.5.6. Cirugía de la axila y TSP.....	70
1.5.7. Radioterapia y TSP.....	73
02 Justificación.....	75

03 Objetivos de la Tesis.....	79
04 Material y método.....	83
4.1. Descripción de la población a estudio.....	85
4.1.1. Metodología diagnóstica.....	85
4.1.2. Metodología de tratamiento.....	86
4.1.3. Metodología de valoración de la respuesta a la TSP.....	86
4.1.4. Población diana.....	87
4.1.5. Criterios de inclusión y exclusión.....	87
4.2. Diseño del estudio.....	88
4.3. Definición de las variables y categorías.....	88
4.3.1. Variables clínico-epidemiológicas.....	88
4.3.2. Variables diagnósticas.....	89
4.3.3. Variables patológicas e inmunohistoquímicas.....	91
4.3.4. Variables terapéuticas.....	93
4.3.5. Variables de respuesta a la TSP.....	94
4.4. Metodología estadística.....	95
05 Resultados.....	97
5.1. Análisis descriptivo de la serie y variables a estudio.....	99

5.1.1. Estudio descriptivo de las variables clínico-epidemiológicas.....	99
5.1.2. Estudio descriptivo de las variables diagnósticas.....	100
5.1.3. Estudio descriptivo de las variables patológicas e inmunohistoquímicas.....	102
5.1.4. Estudio descriptivo de las variables terapéuticas.....	104
5.1.5. Estudio descriptivo de las variables de respuesta a TSP.....	105
5.2. Estudio del valor predictivo de respuesta clínica a la TSP.....	107
5.2.1 Estudio del valor predictivo de respuesta clínica de las variables clínico-epidemiológicas.....	107
5.2.2. Estudio del valor predictivo de respuesta clínica de las variables diagnósticas.....	108
5.2.3. Estudio del valor predictivo de respuesta clínica de las variables patológicas e inmunohistoquímicas.....	110
5.2.4. Estudio del valor predictivo de respuesta clínica del régimen de TSP.....	112
5.3. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica a la TSP.....	113
5.3.1. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables clínico-epidemiológicas.....	113
5.3.2. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables diagnósticas.....	115

5.3.3. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables patológicas e inmunohistoquímicas.....	118
5.3.4. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila del régimen de TSP.....	120
5.4. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica a la TSP.....	121
5.4.1. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables clínico-epidemiológicas.....	121
5.4.2. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables diagnósticas.....	122
5.4.3. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables patológicas e inmunohistoquímicas.....	124
5.4.4. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila del régimen de TSP.....	126
5.5. Determinación de la correlación entre las respuestas clínica, radiológica y patológica a la TSP.....	127
06 Discusión.....	131
6.1. Evaluación de la respuesta a la TSP en el cáncer de mama.....	133

6.2. Valor predictivo de respuesta del tamaño tumoral.....	134
6.3. Valor predictivo de respuesta de las ratio linfocito / monocito y neutrófilo / linfocito.....	135
6.4. Valor predictivo de respuesta del fenotipo RNM.....	136
6.5. Valor predictivo de respuesta del grado y tipo histológico.....	138
6.6. Valor predictivo de respuesta de los receptores hormonales.....	140
6.7. Valor predictivo de respuesta del receptor HER2.....	142
6.8. Valor predictivo del índice de proliferación Ki67.....	143
6.9. Valor predictivo de la proteína p53.....	146
6.10. Valor predictivo de la proteína e-cadherina.....	150
6.11. Valor predictivo de los subtipos moleculares de cáncer de mama.....	153
07 Conclusiones.....	155
08 Bibliografía.....	159

INTRODUCCIÓN

1.1. Importancia del cáncer de mama en la actualidad

El cáncer de mama es la principal causa de muerte oncológica en la población femenina a nivel mundial, y la quinta causa de muerte por cáncer en general, con alrededor de 522.000 muertes en 2012 (1) .

Se calcula que, en la actualidad, aproximadamente 1 de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida en los países desarrollados.

En España, el número de casos de cáncer estimado en 2012 fue de 215.534, de los cuales el 11,7% (aproximadamente 25.215 casos) corresponde a cáncer de mama (figura 1), presentando una distribución similar a la estadística mundial (11,9%). En 2012 fue responsable del 5,9% del total de fallecimientos por cáncer en España (frente al 6,4% a nivel mundial). Y al igual que en el resto del mundo, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres, con una mortalidad del 15,5% (figura 2), (1,2,3,4)

Afortunadamente, en la mayoría de los países desarrollados se ha producido una disminución de la mortalidad en los últimos años, principalmente en los grupos de edad más jóvenes como consecuencia de la detección precoz del cáncer (hasta el 25% de los casos de cáncer de mama se diagnostican antes de los 50 años de edad) y del desarrollo de tratamientos más efectivos.

Según los resultados del estudio Eurocare-5 (5), la supervivencia media en Europa a los 5 años ha aumentado del 78,4% en 1999-2001 al 82,4% en 2005-2007. En España la supervivencia media fue de 82,8%, muy similar al resto de Europa (figura 3).

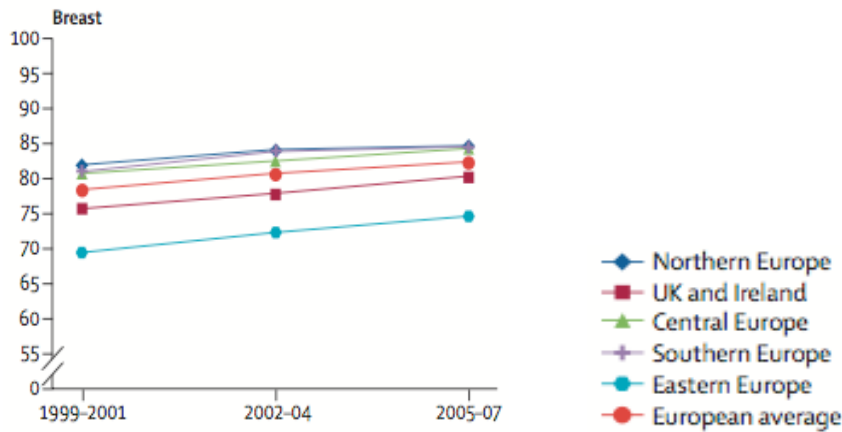


Figura 3. Supervivencia de cáncer de mama en Europa. Adaptado de Estudio Eurocare-5. Sant et al. Eur J Cancer 2009.

AMBOS SEXOS

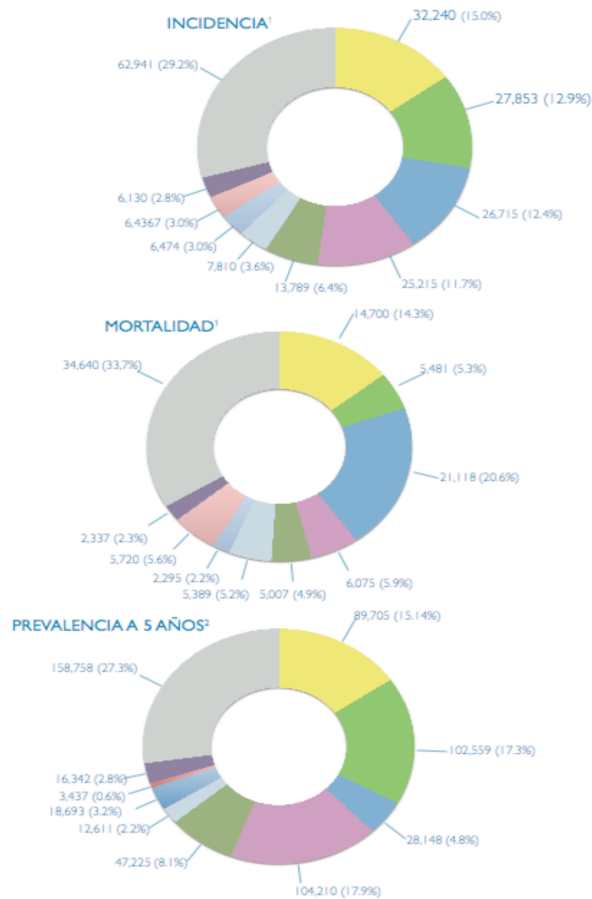
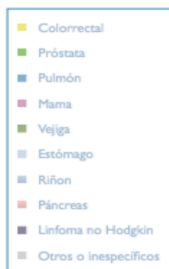


Figura 1. Incidencia, mortalidad y prevalencia de tumores más frecuentes en ambos sexos en España en 2012. Adaptado de "las cifras del cáncer en España 2014". SEOM.

Fuente 1: Ferlay J et al. GLOBOCAN 2012 v.1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC

Fuente 2: Bray F et al. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer 2013. Mar 1; 132(5):1133-45.

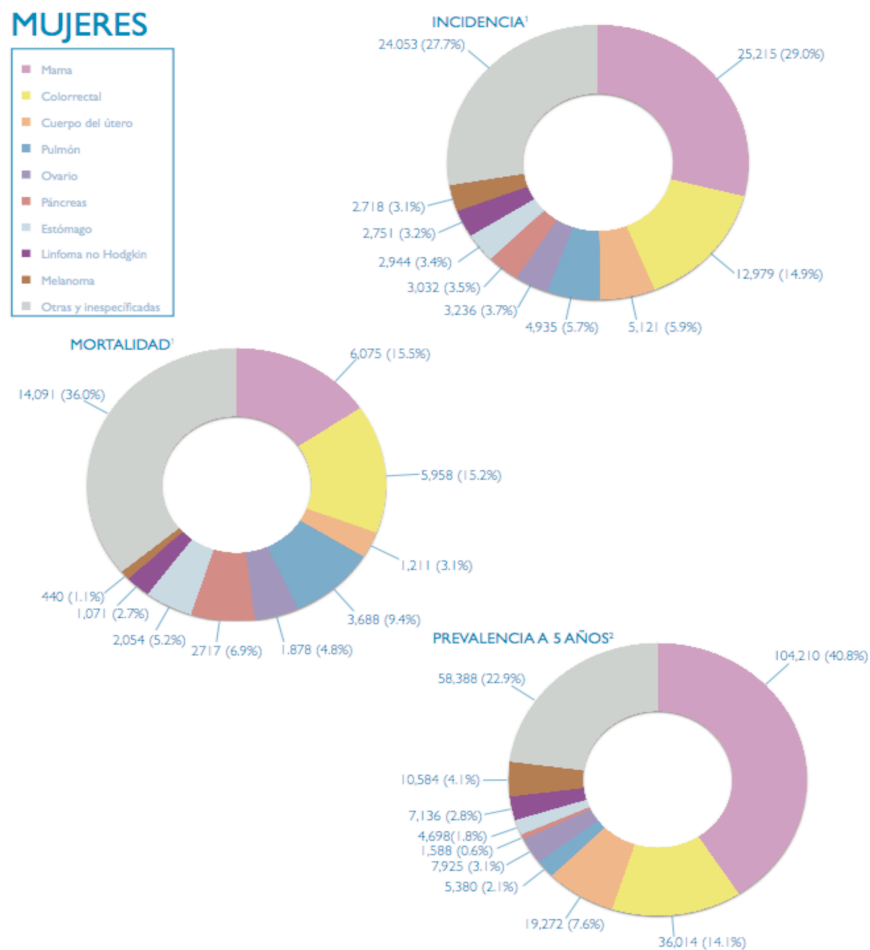


Figura 2. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en mujeres en España en 2012. Adaptado de “las cifras del cáncer en España 2014”. SEOM.

Fuente 1: Ferlay J et al. GLOBOCAN 2012 v.1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC
Fuente 2: Bray F et al. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer 2013. Mar 1; 132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.

1.2. Evolución del tratamiento del cáncer de mama

El aumento de la supervivencia del cáncer de mama se debe principalmente al desarrollo y descubrimiento de tratamientos más eficaces a lo largo de los años.

Desde los primeros manuscritos que se conocen sobre la enfermedad, representados por los papiros egipcios de Nínive (2250 a.C.) y Smith (1550 a.C.) hasta la Edad Media, el tratamiento del cáncer de mama se basaba en un abordaje local mediante fórmulas tópicas, cirugía y cauterización (6). A lo largo de este

periodo, la enfermedad despertó el interés de las principales figuras de la historia de la medicina. Así, Hipócrates (460-377 a.C), que consideraba la desaparición de la menstruación y de forma secundaria la congestión de las mamas como etiología del cáncer de mama, recomendaba no tratar la glándula enferma porque aceleraba la muerte y sólo defendía la cirugía en los casos con ulceración. Galeno (131-203 d.C), siguiendo las teorías humoralistas de su maestro Hipócrates, sostiene un exceso de bilis negra como origen del tumor y comparaba su morfología con la de un cangrejo, equiparando las venas ectásicas peritumorales a las patas del crustáceo. En los casos ulcerados, Galeno recomendaba el uso local de belladona, mientras que los tumores grandes los trataba con cirugía, dejándolos sangrar abundantemente para eliminar el exceso de bilis negra y cauterizando después (7). La medicina árabe también se hizo eco del cáncer de mama a través de Rhazes (865-932), el cual realizaba la exéresis completa de la mama cuando era posible seguida de cauterización de los bordes.

A partir de los siglos XVI-XVIII se produce un importante avance en las técnicas mecánicas e instrumentales, a la vez que se adquiere un mayor conocimiento de la anatomía patológica y comienzan a realizarse disecciones axilares y musculares. Sin embargo la mortalidad del tratamiento quirúrgico continua siendo elevada (principalmente por hemorragias e infecciones) y el gran traumatismo que sufría la paciente (consciente en todo momento), hizo que ésta terapéutica fuera rechazada por los cirujanos de la época y se produjera el auge de tratamientos no quirúrgicos (emplastos de hierbabuena, tabaco, compresas empapadas en orina,..) (8).

El perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas junto con el avance y desarrollo de la anestesia y antisepsia a finales del S. XIX y principios del S. XX

consiguen mejorar los resultados de la mastectomía, reduciéndose la mortalidad del 20% hasta un 10% ⁽⁶⁾ , por lo que se abandona las terapéuticas locales dando paso a la era del tratamiento locorregional del cáncer de mama. Aparece la figura de Halsted (1852-1922) y su técnica quirúrgica de mastectomía radical clásica (mastectomía, tejido linfograso axilar y músculos pectorales; figura 4) constituirá la técnica estándar del cáncer de mama durante aproximadamente 75 años, ya que responde a los conocimientos de la época de la diseminación mecánica de la enfermedad y por otro lado consigue aumentar la supervivencia (45% a los 3 años) ⁽⁹⁾ . A mediados del S. XX y con la finalidad de mejorar la supervivencia, aparece la cirugía superradical o cirugía radical ampliada. Handley ⁽¹⁰⁾, Margottini ⁽¹¹⁾, Sugarbaker ⁽¹²⁾, Veronesi ⁽¹³⁾ realizan grandes resecciones incluyendo mastectomía radical y disección de los ganglios supraclaviculares, los de la cadena mamaria interna, mediastínicos... La máxima expresión de esta cirugía la propone Prudente ^(14,15) realizando la desarticulación inter-escapulo-mamo-torácica. Ésta cirugía superradical no consiguió incrementar la supervivencia; al contrario, obtuvo un elevada morbi-mortalidad en la que constituye la época más controvertida durante el S.XX del tratamiento del cáncer de mama. A final de la década de los 40, Patey y Dyson publican en el British Journal of Cancer su técnica de mastectomía, menos agresiva que la de Halsted al conservar el musculo pectoral mayor y consiguiendo buenos resultados estéticos y funcionales sin afectar la supervivencia ⁽¹⁶⁾. Y más tarde, en 1965, Madden propone conservar ambos músculos pectorales sin disminuir la supervivencia ⁽¹⁷⁾. Esta técnica, llamada mastectomía radical modificada (figura 5), desplaza definitivamente tanto la cirugía superradical como la mastectomía de Halsted.



Figura 4. Mastectomía radical de Halsted

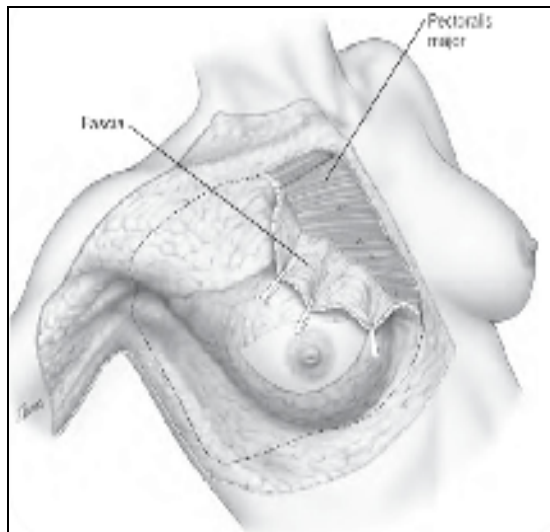


Figura 5. Mastectomía radical modificada de Madden

Conforme avanza la 2º mitad del S.XX y junto al desarrollo de la radioterapia la cirugía en el cáncer de mama tiende a ser menos agresiva. Crile comienza en 1955 a tratar pacientes mediante mastectomía simple y radioterapia, y posteriormente con tumorectomía, obteniendo una supervivencia similar a la técnica de Halsted (18). Cope también publicó unos resultados de supervivencia tras tumorectomía y radioterapia adyuvante equiparables a los obtenidos con mastectomía radical (19). A partir de los años 70 y los trabajos de Veronesi y Fischer, podemos decir que se produce el desarrollo de la cirugía conservadora lo que significó un gran avance en el tratamiento locorregional del cáncer de mama. Sobre 701 pacientes, el grupo de Milán, comparó un brazo sometido a mastectomía tipo Halsted frente a otro tratado con cuadrantectomía más linfadenectomía y radioterapia. Observó que no existen diferencias entre ambos brazos respecto a las tasas de supervivencia global ni intervalo libre de enfermedad (20,21). Fisher publicó los resultados del estudio multicéntrico del National Surgical Adjuvant Breast and

Bowel Project (NSABP B06) sobre 1843 enfermas de 34 hospitales, con tumores estadios I y II, aleatorizadas en 3 brazos: mastectomía radical modificada; tumorectomía y linfadenectomía axilar sin radioterapia; y tumorectomía junto con linfadenectomía y radioterapia. A los 8 años, la supervivencia global resultó ser similar en los 3 grupos (22).

La tendencia a realizar resecciones más conservadoras también se trasladó a la axila. Con la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), se puede conocer la afectación ganglionar para estadificar el tumor y evitar disecciones axilares innecesarias. En 1999 se publicó un meta-análisis que confirma la posibilidad de identificar el ganglio centinela mediante radioisótopos y que su biopsia refleja el estado de la axila en el 97% de los casos (23).

Hasta los años 70, la cirugía y el tratamiento locorregional constituían prácticamente el único modo de luchar contra la enfermedad. Pero a partir de esa década, otra arma terapéutica comienza a tener importancia: la terapia sistémica. Los estudios de quimioterapia adyuvante alcanzaron su dimensión real en 1972 con el empleo de L-PAM (mostaza de L-fenilalanina) en EEUU (24) , y con el uso de poliquimioterapia tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo) en el año 1973 por el grupo de Milán (25) . Sus conclusiones revolucionaron la evaluación y el tratamiento del cáncer de mama y desencadenaron múltiples estudios posteriores al respecto. En 1985, el meta-análisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, incluyó todos los ensayos clínicos prospectivos, randomizados y publicados sobre tratamiento quimioterápico adyuvante en el cáncer de mama operable, estableciendo que la quimioterapia y la hormonoterapia producían reducciones significativas en la mortalidad y en las recidivas comparadas con el tratamiento locorregional sólo. En 1992 se actualizaron los resultados del estudio, que incluía a

75.000 pacientes de 133 ensayos. La reducción global en la probabilidad de recidiva y muerte con el tratamiento sistémico adyuvante fue del 21% y 11% respectivamente (26).

Los regímenes quimioterápicos empleados en terapia sistémica se han ido modificando a lo largo de los años en búsqueda de la mejor relación efectividad-seguridad para el paciente. A finales de los 80, la introducción de las antraciclinas redujo la necesidad de medicación antiemética (12 días de antieméticos vs. 84 días), así como la duración del tratamiento (2 meses vs. 6 meses) cuando se comparaba AC (adriamicina + ciclofosfamida) con el régimen CMF. Y lo que es más importante, no se observaron diferencias significativas ni en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad (27) . Los regímenes adyuvantes basados en antraciclinas (FAC, FEC) han conseguido reducir la tasa de mortalidad por cáncer de mama en un 38% en las mujeres menores de 50 años y un 20% en aquellas de 50-69 años de edad al momento del diagnóstico, aunque con una toxicidad nada despreciable (28) . En un esfuerzo por reducir sus efectos secundarios (alopecia, cardiotoxicidad), en el año 2000 se desarrollaron las antraciclinas liposomales que limitan la disponibilidad en tejido sano (29-30) y, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en la aparición de insuficiencia cardíaca, en un meta-análisis publicado en 2010 se sugirió que la doxorubicina liposomal debería ser pautada frente a doxorubicina convencional, y que la epirubicina parecía inducir menos insuficiencia cardíaca clínica que la doxorubicina (31) . Simultáneamente al desarrollo de la doxorubicina liposomal, la eficacia clínica de los taxanos en la enfermedad metastásica llevó a la inclusión de paclitaxel o docetaxel en regímenes de quimioterapia adyuvante, ya sea en administración secuencial o concurrente con antraciclinas. La administración secuencial de cuatro ciclos de AC cada 3 semanas,

seguido de cuatro ciclos de paclitaxel cada 3 semanas ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad y global de los pacientes con cáncer de mama precoz (32). El uso de regímenes con taxanos se ha incrementado después de la publicación de los resultados preliminares de un ensayo que informó de una supervivencia global superior para los pacientes tratados con docetaxel y ciclofosfamida (TC) en comparación con los tratados con AC (33).

Respecto a las terapias hormonales, el tamoxifeno fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1998 y ha sido ampliamente utilizado para tratar pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos. Ha conseguido reducir el riesgo de recidiva tumoral en la mama operada (40-50% en mujeres postmenopáusicas y 30% en premenopáusicas) así como en la mama contralateral (50%) (34). Sin embargo, el tumor puede ser inicialmente resistente o bien desarrollar resistencia al tamoxifeno durante el tratamiento. Posteriormente se desarrollaron estudios (ATAC, MA 17, IES) con inhibidores de la aromatasa (IA) en adyuvancia obteniendo beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y riesgo de recidiva contralateral en comparación con tamoxifeno (35,36,37), además menos efectos secundarios. Los inhibidores de la aromatasa se han convertido en el tratamiento endocrino adyuvante estándar en mujeres post-menopáusicas (38), solos o combinados secuencialmente con tamoxifeno (39-43).

De forma paralela al desarrollo de la genética e inmunohistoquímica y al mayor conocimiento de la biología del cáncer de mama, han aparecido nuevas modalidades de terapia sistémica dirigidas a dianas moleculares. Una de ellas es el receptor HER2 que se encuentra sobreexpresado en aproximadamente el 20% de los tumores de mama y se asocia a un mayor potencial metastásico y una menor SLE (44). Slamon demostró en 1998 que la combinación de trastuzumab y

quimioterapia incrementaba la tasa de respuesta de 32% a 50%, la SLE de 4.6 meses a 7.4 meses, y la supervivencia global (SG) de 20.3 meses a 25.1 meses (45). En 2005 se estableció que trastuzumab administrado durante un año disminuye en un 45%-50% la probabilidad de recaída en mujeres con cáncer de mama HER2+ resecaado (46). Lapatinib es una pequeña molécula que inhibe las tirosin-kinasas del EGFR y del HER2. Como agente único obtiene respuesta en 20% de las pacientes con cáncer de mama HER2+ que no han recibido quimioterapia (47). Lapatinib combinado con capecitabina es superior a la capecitabina sola en pacientes refractarios a antraciclinas, taxanos y a tratamiento previo con trastuzumab (48). La combinación de trastuzumab con quimioterapia y con pertuzumab (un inhibidor de la dimerización de HER2) ha demostrado ser altamente eficaz en el control de la enfermedad metastásica, como lo demuestra el meta-análisis de Baselga de 2010 (49). Derivado del trastuzumab surge el conjugado droga-anticuerpo denominado trastuzumab emtansina (ó T-DM1). Éste fármaco es internalizado por la célula HER2+, y el DM1 es liberado al interior de la célula por la hidrólisis lisosomal de la proteína de enlace. Ejerce así su actividad citotóxica de forma selectiva y letal. Su eficacia clínica se demostró en el estudio de Verma de 2012 (50) donde se incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que progresaron tras recibir trastuzumab. El brazo experimental recibió T-DM1 y el brazo control recibió lapatinib + capecitabina. El grupo que recibió T-DM1 tuvo una supervivencia libre de progresión de 9.6 meses comparada con 6.5 meses del grupo control, lo que constituye un beneficio de 35% del riesgo de progresión al favor del grupo con T-DM1.

Otro grupo de fármacos con actividad específica más novedosos, en este caso contra células tumorales “triple negativo”, son los inhibidores de la PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa), cuyos resultados serán validados en próximos ensayos.

Se pone así de manifiesto la notable evolución del cáncer de mama a lo largo de los años, desde medidas locales hasta un manejo actual multimodal y sistémico, y abandonando amplias resecciones quirúrgicas en favor de cirugías más conservadoras. Incluso la decisión de administrar la terapia sistémica antes o después de la cirugía también ha experimentado cambios en la última década (51).

1.3. Principios de la Terapia Sistémica Primaria en el cáncer de mama

Desde que comenzara a utilizarse en el cáncer de mama por primera vez en los años 70 (52), la terapia sistémica primaria (TSP) o tratamiento neoadyuvante se ha convertido en el tratamiento de elección en el manejo inicial del cáncer de mama localmente avanzado (estadio III y carcinoma inflamatorio). Entre las teóricas ventajas asociadas a la neoadyuvancia se consideran (53.54): la eliminación de focos de micrometástasis y así prevenir su crecimiento; conseguir mayor tasas de cirugía conservadora al reducir el tamaño tumoral; y evaluar in vivo la eficacia de los fármacos empleados sin precisar seguimiento a largo plazo.

Dichas ideas junto con la evidencia actual que no ha demostrado diferencias en la supervivencia entre el tratamiento adyuvante y el neoadyuvante en el cáncer de mama no metastásico ha propiciado un notable aumento del uso de la TSP no sólo en enfermedad localmente avanzada sino también en estadios iniciales (figura 6) (55-61).

El principal objetivo de la TSP es aumentar la SLE, la SG y permitir realizar resecciones limitadas (51).

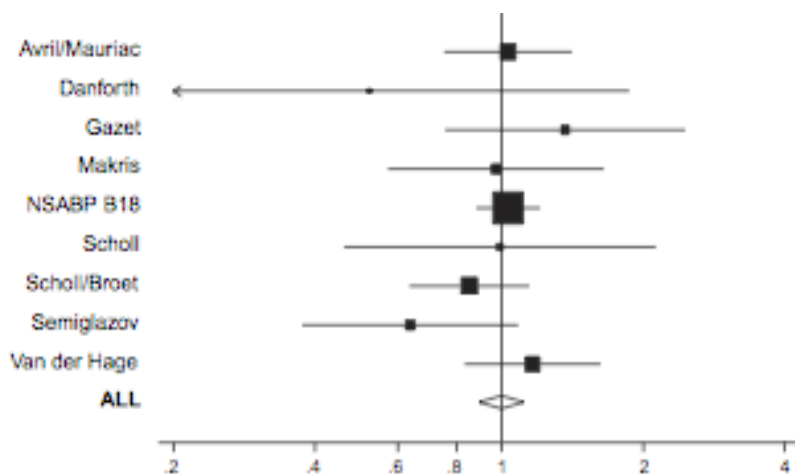


Figura 6. Riesgo de mortalidad (IC 95%) de meta-análisis que compara terapia adyuvante vs. neoadyuvante en cáncer de mama. Incluye 9 estudios randomizados y 3946 pacientes. Adaptado de Mauri et al (55).

Aunque cualquier paciente candidato a terapia adyuvante puede ser considerado, al menos teóricamente, también para TSP existen una serie de indicaciones y contraindicaciones que se den tener en cuenta (tabla 1). De forma general, aquellos tumores inoperables en el momento del diagnóstico y los carcinomas inflamatorios se les debe ofrecer terapia neoadyuvante (62-66).

Indicaciones de TSP	Contraindicaciones de TSP
tumor > 5cm	multicentricidad
relación tamaño tumor/mama adecuado	contraindicación de radioterapia
unicentricidad	microcalcificaciones extensas por la mama
no CDIS extenso asociado	

Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones de TSP en cáncer de mama

Sin embargo, una vez finalizado el tratamiento primario los enfermos no responden con la misma eficacia. Así tumores de pequeño tamaño, RE+, carcinoma lobulillar y bajo grado histológico se asocian con escasa respuesta patológica completa (RPc); mientras que tumores triple negativo, HER2+, RE- y alto grado presentan una RPc en mayor proporción.

1.3.1. Valoración de la respuesta a TSP

La efectividad de la aplicación de la TSP en el cáncer de mama precisa de la valoración de la respuesta de la enfermedad, lo que se establece desde distintos puntos de vista.

La evaluación de la respuesta clínica mediante exploración física comparando el tamaño tumoral antes, durante y después de finalizar la neoadyuvancia ha servido durante muchos años como método estándar para evaluar la respuesta al tratamiento (67) . Se han descrito tasas de correlación entre la respuesta clínica y la patológica de hasta 0.68 (68-70) . Actualmente los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), actualizados en 2009 a la versión 1.1, son utilizados por la mayoría de los grupos y categoriza la respuesta como: respuesta completa (desaparición de las lesiones y reducción de los ganglios patológicos a menos de 10mm en su eje menor); respuesta parcial (disminución de $\geq 30\%$ en la suma de diámetros de la lesión); progresión de enfermedad (aumento de $\geq 20\%$ en la suma de diámetros de la lesión, que debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm; la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión) y enfermedad estable (cuando no cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión) (71) .

Existe también una respuesta radiológica que, fundamentalmente debe realizarse mediante el uso comparado de una RMN previa y otra posterior a la administración de la TSP. Es la forma más útil y práctica de valorar la respuesta antes de la cirugía y ha conseguido tasas de correlación con la respuesta patológica del 0,75-0,98 (72,73). Además presenta importantes connotaciones a la hora de establecer la posibilidad de realizar cirugía conservadora (véase el apartado “5.2. Evaluación preoperatoria de la respuesta tumoral a la TSP”). En ese sentido, la American College of Radiology (ACR) propone una evaluación radiológica de la respuesta basada en la reducción del volumen tumoral calculado a través de la segmentación de las imágenes de la resonancia (74,75). Defiende que el cálculo del volumen establece con mayor precisión la respuesta tumoral en comparación con otros sistemas, como los criterios RECIST, definidos anteriormente y basados en las variaciones de las mediciones uni- y bidimensionales del diámetro tumoral (74). Otra forma de clasificar la respuesta radiológica es la que propone la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC) que establece 4 categorías: No respuesta (sin cambios en el tamaño tumoral); Respuesta parcial menor (el tamaño tumoral disminuye menos del 50% del diámetro mayor); Respuesta parcial mayor (el tamaño tumoral disminuye más del 50% del diámetro mayor); y respuesta completa (desaparición de las lesiones y ausencia de áreas de realce patológicas) (76).

Sin embargo, la forma más real de valorar los efectos de la TSP es la respuesta patológica, que se realiza tras el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica y que se ha comprobado que presenta importancia como factor pronóstico en estas pacientes. Para evaluar la respuesta se han descrito varios sistemas y

Estudio/año	Definición de respuesta patológica y categorías de respuesta tras neoadyuvancia	Relevancia pronóstica
Sinn et al, 1994 (77)	<ul style="list-style-type: none"> - no tumor detectable (mama) - tumor residual sólo no invasivo - mínimo tumor residual invasivo <0,5cm - resorción y esclerosis tumoral - no efecto 	No especificado
Chevallier et al, 1995 (78)	<ul style="list-style-type: none"> - desaparición de todo el tumor (mama y axila) - presencia de CIS - presencia de tumor invasivo con alteración estromal - ninguna/poca alteración del tumor 	No especificado
Fisher et al, 1998 (79)	<ul style="list-style-type: none"> - RPc: no células invasivas en mama - Células tumorales invasivas residuales - RCp: remisión clínica parcial - NR: no remisión clínica 	SLE, SG
Kuerer et al, 1999 (MD Anderson CC, Houston) (80)	<ul style="list-style-type: none"> - no tumor invasivo residual: RPc - tumor residual <1cm³; tumor residual >1cm³ 	SLE, SG
Piarga et al, 2000 (Institut Curie, Paris) (81)	<ul style="list-style-type: none"> - RPc: no tumor residual invasivo (mama y axila) - tumor residual invasivo 	SLE, SG
Van der Hage et al, 2001 (EORTC) (82)	<ul style="list-style-type: none"> - RPc: no tumor invasivo residual (mama y axila) - Tumor residual 	SG
Ogston et al, 2003 (Miller & Payne system, Aberdeen) (83)	<ul style="list-style-type: none"> - RPc: no tumor residual (mama) - reducción >30% células tumorales - reducción < 30% células tumorales 	SLE, SG
Symmans et al 2007 (RCB score; MD Anderson CC, Houston) (84)	<ul style="list-style-type: none"> - cálculo score con tumor residual en mama (medidas y celularidad) y enfermedad axilar (nº y tamaño ganglios afectos): RCB 0 (RPc), 1, 2, 3, 4 	SLE

Tabla 3. Sistemas de clasificación de la respuesta patológica

Grado de respuesta	Criterios de definición
G1	Mínimos cambios celulares sin reducción significativa de la celularidad invasiva
G2	Disminución < 30% de la celularidad invasiva de la masa tumoral
G3	Disminución entre 30-90% de la celularidad invasiva de la masa tumoral
G4	Disminución de >90% de la masa tumoral con persistencia de focos microscópicos invasivos
G5	Ausencia de células tumorales invasivas

Tabla 4a. Criterios de respuesta patológica en tejido mamario de Miller & Payne.

Grado de respuesta	Criterios de definición
Tipo A	Ganglios linfáticos negativos
Tipo B	Ganglios linfáticos positivos sin cambios atribuibles al tratamiento
Tipo C	Ganglios linfáticos positivos pero con evidencia de respuesta parcial
Tipo D	Ganglios linfáticos negativos, sin afectación residual, pero con cambios atribuibles al tratamiento

Tabla 4b. Criterios de respuesta patológica en tejido ganglionar de Miller & Payne.

clasificaciones (tabla 3), siendo la propuesta por Miller & Payne una de las más utilizadas durante años (tabla 4a y 4b).

El sistema propuesto por Symmans de la clínica MD Anderson probablemente defina la enfermedad residual con mayor exactitud, ya que no sólo valora el tamaño tumoral sino también la celularidad y el estado ganglionar tras el tratamiento primario (84). El llamado Residual Cancer Burden score (RCB) que propone, resultó ser un factor pronóstico independiente de SLE y además considera que puede ser utilizado para definir categorías de respuesta completa, casi completa y resistencia al tratamiento. En 2012 se publicó una conferencia de consenso sobre TSP en cáncer de mama donde se recomienda el sistema RCB score para evaluar la respuesta y enfermedad residual (51).

1.3.2. Respuesta patológica completa a la TSP

La efectividad de la TSP ha conseguido tasas de respuesta clínica de hasta el 75% y de RPc en torno al 30% (85-87). La importancia de obtener RPc radica en su valor pronóstico y predictivo de mayor SLE y SG puesto de manifiesto en diferentes trabajos (80,,88,89) . Otros grupos, sin embargo, han obtenido resultados dispares, debido en gran parte a las diferentes definiciones de RPc consideradas (tabla 2).

En un intento de establecer qué definición de RPc tenía mayor impacto en la SLE y SG, von Minckwitz analizó 7 estudios prospectivos de neoadyuvancia que incluían 6377 pacientes. La definición de ypT0 ypN0 como RPc (99) conseguía la mayor supervivencia y permitía discriminar entre evolución favorable y desfavorable (figura 7). Actualmente es el concepto de RPc más aceptado.

Trabajo	año	n	definición RPC
Bear et al (90)	2003	2411	No tumor invasivo en mama
Ring et al (91)	2004	435	No tumor invasivo en mama y axila
von Minckwitz et al (92)	2005	286	No tumor (invasivo y no invasivo) en mama
von Minckwitz et al (93)	2005	913	No tumor (invasivo y no invasivo) en mama y axila
Gianni et al (56)	2005	1355	No tumor invasivo en mama
Guarneri et al (94)	2006	1731	No tumor invasivo en mama y axila
Untch et al (95)	2010	445	No tumor (invasivo y no invasivo) en mama y axila
von Minckwitz et al (96)	2010	1421	No tumor (invasivo y no invasivo) en mama y axila
Baselga et al (97)	2010	455	No tumor invasivo en mama y axila
Untch et al (98)	2011	217	No tumor (invasivo y no invasivo) en mama y axila

Tabla 2. Definiciones de RPC

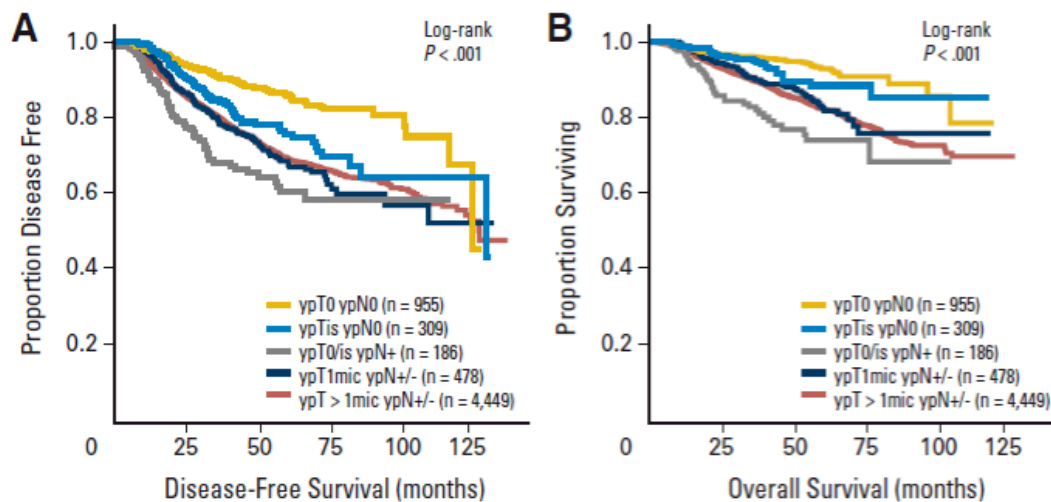


Figura 7. SLE (A) y SG (B) según definiciones de RPC. Adaptado de von Minckwitz (99)

Por tanto, se comprueba cómo el análisis de la enfermedad tumoral residual tras la TSP tiene especial importancia. Se ha demostrado que la existencia de enfermedad residual no sólo en la mama sino también en la axila influye en la

supervivencia, por lo que su valoración tiene especial importancia. Así, Budzar et al (100) determinó que la SG a los 5 años alcanza hasta el 75% en los casos que consiguen RPc en la axila; mientras que los casos con 5-10 ganglios afectados tras la TSP, la SG alcanza sólo el 30%.

1.3.3. Esquemas terapéuticos neoadyuvantes en cáncer de mama

La quimioterapia citotóxica, la terapia endocrina y los agentes biológicos forman parte de la TSP en el cáncer de mama. La duración oscila entre 3-6 meses antes de la cirugía. Respecto al régimen adecuado se acepta que la administración secuencial de antraciclinas junto con taxanos consigue un aumento significativo en el porcentaje de respuestas y de RPc (tabla 5). La selección del régimen neoadyuvante generalmente sigue las mismas indicaciones de las guías en terapia adyuvante (106,107). En los tumores HER2+ se ha demostrado que el tratamiento con trastuzumab consigue una mayor respuesta (tabla 6), y en ocasiones mejorada con la adicción de pertuzumab (103,104). Respecto al tratamiento hormonal neoadyuvante (tabla 7), estaría indicado en los casos con receptores hormonales positivos y con una duración de al menos 3-4 meses o incluso de manera indefinida si se objetiva respuesta, la cual se observa con más frecuencia en mujeres postmenopáusicas (119). Generalmente, la quimioterapia neoadyuvante y la terapia hormonal no se administran de manera concomitante.

estudio	año	n	esquema	RPc (%)
Von Minckwitz et al (93)	2005	913	ATx4	11
			ACx4→Docx4	22
Green et al (101)	2005	258	Tx4→FACx4	14
			Tsemanal→FACx4	29
Evans et al (102)	2005	632	ACx6	24
			ADx6	21
Huober et al (103)	2010	2072	TACx6	14
			TACx2→Vinx4	7
Moebus et al (104)	2010	1284	EPC	10
			EC→P	18
Chen et al (105)	2013	102	TCx6	7
			TECx6	17

Tabla 5. Esquemas terapéuticos con taxanos en neoadyuvancia. AT: adriamicina-taxol; AC: adriamicina-ciclofosfamida; T: taxol; FAC: fluoracilo-adriamicina-ciclofosfamida; AD: adriamicina-docetaxel; TAC: taxotere-adriamicina-ciclofosfamida; Vin: vinorelbina; EPC: epirubicina-paclitaxel-ciclofosfamida; P: paclitaxel; DE: docetaxel-epirubicina; FEC: fluoracilo-epirubicina-ciclofosfamida; TC: docetaxel-ciclofosfamida; TEC: docetaxel-epirubicina-ciclofosfamida

En la última conferencia de consenso de St. Gallen de 2015, la tendencia de administrar terapia citotóxica neoadyuvante en los tumores triple negativo y estadio II fue muy compartida, así como la combinación de quimioterapia y anti-HER2 en los tumores grandes y HER2+.

estudio	año	n	esquema	RPc (%)
Buzdar et al (108)	2005	42	T-FEC	26
			T-FEC-Tz	65
Gianni et al (109)	2010	235	APz→Pz→CMF	22
			APz→Pz→CMF-Tz	43
Untch et al (110)	2012	594	EC→docetaxel→Tz	45
			EC→docetaxel→L	29
Baselga et al (111)	2012	455	T→Tz	28
			T→L	20
			T→Tz→L	47
Gianni et al (112)	2012	417	docetaxel→Tz	21
			docetaxel→Tz→Pz	39
			Tz→Pz	11
			docetaxel→Pz	17
Schneeweiss et al (113)	2013	225	FEC-Tz-Pz→docetaxel-Tz-Pz	61,6
			FEC→docetaxel-Tz-Pz	57,3
			Docetaxel-C-Tz-Pz	66,2
Buzdar et al (114)	2013	282	FEC→paclitaxel-Tz	55.1
			Paclitaxel-Tz→FEC-Tz	54.2

Tabla 6. Esquemas terapéuticos con antiHER2 en neoadyuvancia. T: taxol; FEC: fluoracilo-epirubicina-ciclofosfamida; Tz: trastuzumab; Pz: pertuzumab; L: lapatinib; C: carboplatino

estudio	año	n	Esquema y respuesta (%)	Respuesta
Cataliotti et al (115)	2006	451	-Anastrozol: 50% en todos los pacientes; 48.6% en tumores inicialmente inoperables -Tamoxifeno: 46.2% en todos los pacientes; 35.8% en tumores inicialmente inoperables	Clínica (medición)
Ellis et al (116)	2007	337	-Letrozol: 55% en todos los pacientes -Tamoxifeno: 36% en todos los pacientes	Clínica (palpación)
Smith et al (117)	2005	330	-Anastrozol: 37% en todos los pacientes; 39% en tumores inicialmente inoperables -Tamoxifeno: 36% en todos los pacientes; 28% en tumores inicialmente inoperables -Anastrozol+tamoxifeno: 39% en todos los pacientes; 26% en tumores inicialmente inoperables	Clínica (medición)
Ellis et al (118)	2011	377	-Anastrozol: 69% en todos los pacientes -Letrozol: 75% en todos los pacientes -Exemestano: 63% en todos los pacientes	Clínica (medición)

Tabla 7. Esquemas terapéuticos con tratamiento hormonal en neoadyuvancia.

También se hizo mención al doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab + lapatinib ó trastuzumab + pertuzumab) que en algunas series alcanza una RPc de hasta el 70%. En las pacientes con subtipo luminal (sobre todo luminal A), la indicación de quimioterapia neoadyuvante resultó más dudosa, mientras que la opción de terapia endocrina primaria sin citotóxicos en las pacientes

postmenopáusicas fue muy aceptada por la mayoría de los panelistas (119). Además se comentaron nuevos agentes terapéuticos, como el carboplatino en tumores subtipo basal; y los inhibidores PARP (veliparib) que destruyen selectivamente las células tumorales, y cuyos resultados en pacientes BRCA+ están pendientes de ser evaluados.

1.4. De la clasificación histológica del cáncer de mama a la clasificación inmunohistoquímica

A lo largo de los años han aparecido diversas clasificaciones del cáncer de mama. Desde el punto de vista histológico, la OMS (120) diferencia una gran variedad de tumores (tabla 8). Destacan el carcinoma ductal invasivo no específico o *no other specification* (NOS) (de peor pronóstico) y el lobulillar infiltrante (mejor pronóstico) como los tipos histológicos más frecuentes (70% y 10% respectivamente). El 15-20% restante (tubular, cribiforme, coloide, túbulo-lobular, medular...) comprende tumores mixtos con un pronóstico, en general, más favorable que el carcinoma ductal invasivo NOS (121). Sin embargo, esta clasificación tan amplia y laboriosa no explica la diversidad del comportamiento biológico de la enfermedad.

Si se considera la expresión genética puede establecerse que existen múltiples subtipos moleculares de cáncer de mama. Analizando los patrones de expresión de más de 8000 genes humanos de 65 muestras tumorales procedentes de 42 pacientes diferentes, en el año 2000, Perou (122) demostró que la diversidad

Carcinoma ductal invasivo no especificado en otra parte
Carcinoma de tipo mixto
Carcinoma pleomórfico
Carcinoma con células osteoclasticas gigantes
Carcinoma con características coriocarcinomasas
Carcinoma con características melanóticas
Carcinoma lobulillar invasivo
Carcinoma tubular
Carcinoma cribiforme invasivo
Carcinoma medular
Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina
Carcinoma mucinoso
Cistoadenoma y carcinoma mucinoso de cél. columnares
Carcinoma de células en anillo de sello
Tumores neuroendocrinos
Carcinoma neuroendocrino sólido
Tumor carcinoide atípico
Carcinoma de células avenoides pequeñas
Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Carcinoma papilar invasivo
Carcinoma apocrino
Carcinoma metaplásico
Carcinoma epitelial metaplásico puro
Carcinoma de células escamosas
Adenocarcinoma con metaplasia de cél. fusiformes
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma metaplásico mixto
epitelial/mesenquimatoso
Carcinoma rico en lípidos
Carcinoma secretor
Carcinoma oncocítico
Carcinoma adenoide quístico
Carcinoma de células actínicas (acinosas)
Carcinoma de células claras ricas en glucógeno
Carcinoma sebáceo

Carcinoma inflamatorio
Neoplasia lobulillar
Carcinoma lobulillar in situ
Lesiones proliferativas intraductales
Hiperplasia ductal
Atipia epitelial plana
Hiperplasia ductal atípica
Carcinoma ductal in situ
Carcinoma microinvasivo
Neoplasias papilares intraductales
Papiloma central
Papiloma periférico
Papiloma atípico
Carcinoma papilar intraductal
Carcinoma papilar intraquístico

Tabla 8. Clasificación de la OMS de los tumores de mama malignos (120)

fenotípica de los tumores de mama se correlacionaba con una amplia expresión genética. De las 65 muestras, los investigadores seleccionaron un conjunto de 456 genes los cuales se expresaban de forma significativa entre los diferentes especímenes. Así fueron capaces de identificar 4 subtipos moleculares diferentes de cáncer de mama: RE+/"luminal-like", "basal-like", HER2+ y normal.

Un año después, el subtipo luminal se diferenció en luminal A y luminal B (123). Posteriormente se cuestionaba la existencia del subtipo normal (123) y en 2007 se hablaba de un nuevo posible subtipo denominado “claudin-low” de peor pronóstico que la variedad luminal (123,124). Esta clasificación ha sido confirmada en varios estudios y se ha demostrado que los subtipos son consistentes entre el tumor primario y las lesiones metastásicas secundarias años después (125,126).

Cada variedad tumoral tiene unas características clínicas y patológicas determinadas (tabla 9) así como diferente valor pronóstico (127). Sorlie observó tras un seguimiento de 66 meses diferencias significativas en la SLE y SG (figura 8) entre los diferentes tipos, de manera que los casos luminal A alcanzaban la mayor supervivencia mientras que los “basal-like” y HER2+ tenían la menor (123).

En 2012 se publicó en Nature (128) el estudio genómico del cáncer de mama que finalmente clasifica el cáncer de mama en cuatro subtipos moleculares: luminal A, luminal B, HER2+ y basal (tabla 10).

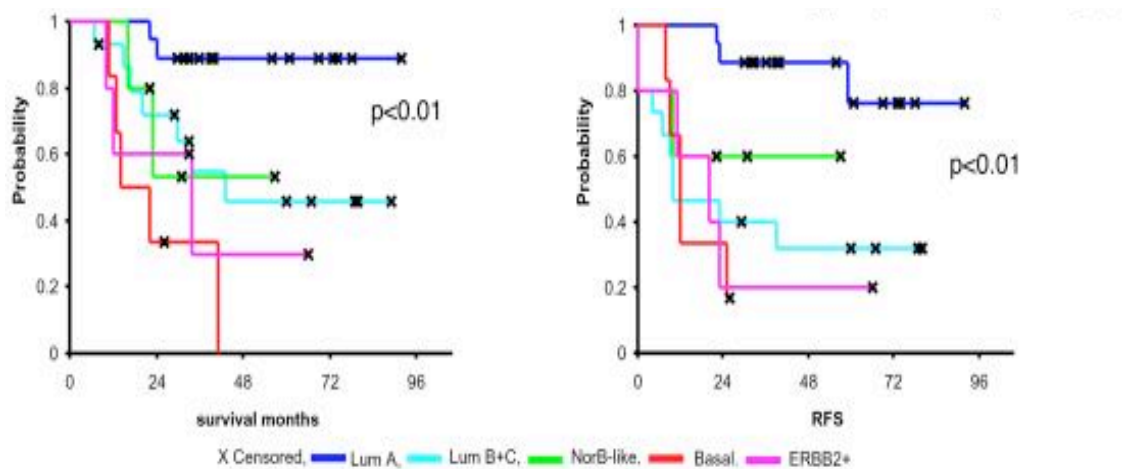


Figura 8. Supervivencia global (izda.) y supervivencia libre de enfermedad (dcha.) según subtipos de cáncer de mama. Adaptado de Sorlie (123).

Subtipo molecular	Luminal	HER2	Basal
Definición y expresión genética	- RE+ - Positividad CK 8/18 - Genes asociados a activación RE	- RE-, HER2+, -Genes proliferativos	- RE-, HER2- - Positividad CK 5/6 -Genes proliferativos
Inmunohistoquímica	- Luminal A: RE+, RP-, HER2- - Luminal B: RE+, RP+, HER2+	RE-, RP-, HER2+	RE-, RP-, HER2-, CK 5/6+
Grado histológico	G1-2	G2-3	G3
Características clínicas	- 50-70% -Beneficio de terapia hormonal - Escasa respuesta a QMT	- 20% -Beneficio de tratamiento con trastuzumab - Respuesta a QMT neoadyuvante	- 10-15% -Aceptable respuesta a QMT neoadyuvante -Asociación BRCA1
Pronóstico	Buen pronóstico	Mal pronóstico	Mal pronóstico

Tabla 9. Características clínicas y patológicas de los subtipos moleculares de cáncer de mama. Adaptado de Tang (127).

Incluso se han elaborado modelos de predicción de riesgo incorporando la clasificación molecular, como el propuesto por Parker (129) basado en 50 genes. Se observó que los diferentes subtipos tenían un impacto significativo en la SLE, siendo estadísticamente significativa en el análisis multivariable al considerar factores

pronósticos como RE, grado histológico, tamaño tumoral y estado ganglionar. Además, los subtipos intrínsecos se relacionaban con la probabilidad de alcanzar RPc tras TSP (S=94%, E=57%, VPP=43%, VPN=96%). Sin embargo, existían diferencias significativas entre la clasificación clínica de los tumores y la clasificación molecular. Por ejemplo, de los 626 casos RE+ analizados, el 5% resultó ser “basal-like”; de los 33 casos HER2+, sólo el 64% resultaron HER2+ en el estudio genético y el 6% “basal-like”; así como el 9% de los casos HER2- fueron finalmente clasificados como HER2+.

Estos resultados cuestionan la existencia de una adecuada correlación entre la clasificación molecular y la inmunohistoquímica. Por otro lado, son numerosos los trabajos publicados que utilizando métodos inmunohistoquímicos (más económicos y asequibles que los estudios genéticos) definen los subtipos moleculares (127,130,131). Así, en la conferencia de consenso de St. Gallen de 2013 (106) , y recientemente actualizada en 2015 (119) se definen los diferentes subtipos intrínsecos de cáncer de mama en base a los hallazgos inmunohistoquímicos (tabla 11).

Basado en el análisis molecular, y con la finalidad de predecir con más exactitud los resultados y establecer pronóstico, se han descrito diversos ensayos o perfiles de expresión genética (tabla 12).

Subtipos	Luminal A	Luminal B	Basal	HER2+
% RE+/HER2-	87	82	10	20
% HER2+	7	15	2	68
% TN	2	1	80	9
Alteración ruta P53	TP53 mutado (12%) Amplificación MDM2 (14%)	TP53 mutado (32%) Amplificación MDM2 (31%)	TP53 mutado (84%) Amplificación MDM2 (14%)	TP53 mutado (75%) Amplificación MDM2 (30%)
Alteración ruta PIK3CA/PTEN	PIK3CA mutado (49%) PTEN alterado (13%) Pérdida INPP4B (9%)	PIK3CA mutado (32%) PTEN alterado (24%) Pérdida INPP4B (16%)	PIK3CA mutado (7%) PTEN alterado (35%) Pérdida INPP4B (30%)	PIK3CA mutado (42%) PTEN alterado (19%) Pérdida INPP4B (30%)
Alteración ruta RB1	Ciclina D1 amplificada (29%) CDK4 amplificado (14%) Baja expresión de CDKN2C Alta expresión de RB1	Ciclina D1 amplificada (58%) CDK4 amplificado (25%)	alta expresión de CDKN2C baja expresión de RB1 alterado (20%) Ciclina E1 amplificada (9%)	Ciclina D1 amplificada (38%) CDK4 amplificado (24%)
Expresión ARNm	Alto cluster de RE Baja proliferación	Bajo cluster de RE Baja proliferación	Tipo basal Alta proliferación	HER2 amplificación Alta proliferación
Nº copias	Mayoría diploidía	Mayoría aneuploidía	Mayoría aneuploidía Alta inestabilidad genómica	Mayoría aneuploidía Alta inestabilidad genómica
Mutaciones de ADN	PIK3CA (49%) TP53 (12%) GATA3 (14%) MAP3K1 (14%)	PIK3CA (32%) TP53 (32%) GATA3 (14%) MAP3K1 (5%)	PIK3CA (7%) TP53 (84%)	PIK3CA (42%) TP53 (75%) PIK3R1 (8%)
Metilación de ADN		hipermetilado	hipometilado	

Tabla 10. Subtipos moleculares del cáncer de mama y características proteómicas y genómicas. Adaptado de Nature (128).

Expresión de proteínas	Alta RE Alta cMYB Subtipos reactivos RPPA	Baja RE Alta FOXM1 Alta cMYC Subtipos reactivos RPPA	Alta proteínas reparadoras de ADN y PTEN	Alta expresión de preteínas y fosfoproteínas HER1 y HER2
------------------------	-------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------	------------------------------------------	----------------------------------------------------------

Tabla 10. (Continuación): Subtipos moleculares del cáncer de mama y características proteómicas y genómicas. Adaptado de Nature (68).

Subtipo	Características clínico-patológicas	Notas
Luminal A	RE+, HER2-, Ki67 bajo, RP alto, riesgo test molecular bajo	Ki67 dependerá de los valores de cada laboratorio RP alto: $\geq 20\%$
Luminal B	Luminal B (HER2-): RE+, HER2- y al menos uno de lo siguiente: Ki67 alto, RP bajo, riesgo test molecular alto Luminal B (HER2+): RE+, HER2+, cualquier RP, cualquier Ki67	
HER2+	HER2+, RE-, RP-	
Basal	“Triple negativo” RE-, RP-, HER2-	Existe una superposición del 80% entre “triple negativo” y subtipo basal

Tabla 11. Definición de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama. St. Gallen 2015 (119)

Uno de los más estudiados, MammaPrint® (Amsterdam), incluye el estudio de 70 genes tras el análisis retrospectivo sobre 78 pacientes con axila negativa y tumores menores de 5cm, sin adyuvancia y menores de 55 años (132). Este grupo de genes mostró significación estadística en la aparición de metástasis a distancia en

los primeros 5 años y conseguía clasificar los tumores con pronóstico favorable y desfavorable. La firma fue validada en varios estudios retrospectivos (133-135) y aprobada por la FDA como herramienta pronóstica en mujeres menores de 61 años con tumores RE+/RE- y axila negativa.

El test Oncotype DX® fue diseñado para predecir mejor el riesgo de recidiva tumoral a distancia utilizando pacientes con tumores RE+ tratadas con tamoxifeno de los estudios NSABP-B20 y B-14 (136,137), analizando mediante PCR la expresión de 21 genes. Mediante un algoritmo matemático establece el llamado “recurrence score (RS)” que determina alto riesgo de recurrencia (>30% a los 10 años), riesgo intermedio (10-30%) y riesgo bajo (<10%). Se observó que el RS tenía capacidad predictiva de SG y recidiva a distancia independientemente de la edad y tamaño tumoral. Un RS alto predecía beneficio de tratamiento con quimioterapia en tumores de mama RE+ (137,138).

Otra firma es el índice de grado genómico, que se desarrolló para definir las características tumorales de la diferenciación tumoral que se relacionan con progresión y metástasis mejor que el grado histológico (139,140). Analizando 97 genes, permite discriminar los tumores grado 2 en subgrupos genómicos de bajo y alto grado, con resultados comparables al bajo y grado histológico. Su valor pronóstico y respuesta al tratamiento también ha sido validado en estudios retrospectivos (141,142).

Existen otros test genéticos (índice de grado molecular, Rotterdam,...) que también presentan resultados favorables en la literatura.

Test genético	genes	tejido	utilidad
MammaPrint®	70	fresco	Pronóstico de recurrencia a los 5 años independientemente del estado axilar
Oncotype DX®	21	parafina	Riesgo residual de recidiva a distancia en pacientes RE+ tratadas con tamoxifeno o IA; y predice beneficio de tratamiento con quimioterapia en pacientes RE+ y axila negativa
Índice de grado genómico	97	Fresco, validado por parafina	Pronóstico y predicción de recidiva en pacientes RE+ tratadas con HT
Índice de grado molecular	5	parafina	Predice pobre resultado a pesar de HT en pacientes RE+
Rotterdam	76	fresco	Pronóstico de desarrollo de metástasis a distancia a los 5 años
PAM50	50	parafina	Pronóstico en pacientes RE+ y RE-

Tabla 12. Firmas genéticas en cáncer de mama. RE: receptores de estrógenos; IA: inhibidores de la aromatasa; HT: hormonoterapia

Se han planteado diversas críticas a los test genéticos y a su uso en la práctica clínica. Una de ellas es la diferencia de genes utilizados en las firmas, que podría generar distintos subgrupos de pacientes de mal pronóstico entre cada test. También que los resultados obtenidos por las firmas han sido validados por estudios retrospectivos. En una revisión publicada en 2012 sobre el valor pronóstico y utilidad

clínica de 14 firmas, se observó que sólo Oncotype DX® conseguía un nivel de evidencia I en su estimación de recurrencia a distancia, SG y respuesta a tratamiento; mientras que la recidiva local alcanzaba un nivel de evidencia II (83). La utilidad clínica de MammaPrint y Oncotype DX® aún continúa evaluándose de manera prospectiva en los ensayos MINDACT (para MammaPrint®), TAILORx y RxPONDER (Oncotype DX®). A la espera de estos resultados, el estudio Raster sí ha conseguido validar prospectivamente el valor pronóstico de MammaPrint® aunque no de forma randomizada (144); y el ensayo ATAC, que compara 3 firmas genéticas, entre ellas Oncotype DX®, establece que sí poseen capacidad para predecir recidiva precoz a distancia y por tanto discrimina aquellas pacientes RE+ que pueden beneficiarse de tratamiento hormonal prolongado. Únicamente el test llamado “Índice de cáncer de mama” (“breast cancer index”, BCI) conseguía predecir recidiva más allá de los 5 años (145).

La clasificación molecular del cáncer de mama juega un importante papel en el estudio de los factores pronósticos y predictivos de respuesta a TSP. El subtipo luminal A tienen mejor pronóstico que los subtipos HER2+ y basal, sin embargo la tasa de RPc es mayor en ellos (45% cada variedad) en comparación con el subtipo luminal (6-7%% RPc) (146). Estos resultados han sido reproducidos en estudios más recientes, obteniendo unas tasas de RPc del 43% en el subtipo basal; 36% en HER2+; 7% en los casos luminal A; y 17% en los luminal B. El análisis multivariable indicó que el subtipo intrínseco era un factor predictivo de RPc (129). Se pone así de manifiesto la alta quimiosensibilidad de los subtipos basal y HER2+ (la mayoría RE-)

y la escasa respuesta de los subtipos luminales (frecuentemente RE+). Por ello algunos autores consideran el estado de los RE un fuerte predictor de RPc entre las diferentes variables clínicas (147). Dentro de los tumores luminales, el subtipo luminal B se caracteriza por elevada expresión de genes relacionados con proliferación celular y clínicamente presentan mayor tasa de RPc y peor SLE a los 5 y 10 años en comparación el subtipo luminal A (123).

Como ya se ha comentado, la sustitución de la información pronóstica proporcionada por los test moleculares por el estudio inmunohistoquímico aún resulta controvertido. Se han descrito discordancias en la correlación (hasta 30-40%) para definir los diferentes subtipos de cáncer de mama utilizando la inmunohistoquímica frente los ensayos genéticos (148).

Sin embargo, también existen trabajos que demuestran equivalencia en el pronóstico entre la firma Oncotype DX® y el estudio inmunohistoquímico (149). Si se consideran las últimas actualizaciones de las guías de práctica clínica de la ESMO (150) y la conferencia de consenso de St. Gallen de 2015 (119), los diferentes subtipos de cáncer de mama quedan definidos mediante el estudio inmunohistoquímico. Sólo un 25% de los panelistas de St. Gallen 2015 defendía la utilización de los test multigénicos.

5. Efectos de la TSP en el tratamiento locorregional del cáncer de mama

El tratamiento locorregional del cáncer de mama ha sufrido modificaciones de forma paralela a los cambios producidos tanto en la presentación clínica de la

enfermedad como en el conocimiento de su compleja biología. Desde que se publicaron los trabajos aleatorizados del NSABP y el grupo de Milán, la técnica quirúrgica de la mastectomía radical ha sido sustituida por la mastectomía radical modificada, y en ocasiones por la cirugía conservadora (CC) de mama (85,151). Ésta última técnica, junto con el tratamiento radioterápico, se ha convertido en la método de elección de tratamiento locorregional en determinadas pacientes (152).

El tratamiento sistémico primario o neoadyuvante, tanto en la enfermedad localmente avanzada como en estadios iniciales, supone uno de los principales desarrollos en el cáncer de mama con importantes consecuencias en el manejo locorregional (153). Una vez logrado el propósito inicial de la TSP de convertir pacientes con tumores inicialmente no operables en tumores operables, y aquellos casos subsidiarios de mastectomías convertirlos en cirugías conservadoras, el interés creciente actual de la TSP reside en la potencial capacidad de infraestadificar la afectación axilar y así reducir su disección, teniendo en cuenta el beneficio de la radioterapia postoperatoria.

5.1. Respuesta patológica completa y cirugía conservadora

Un meta-análisis de 14 ensayos prospectivos aleatorizados de quimioterapia neoadyuvante vs. adyuvante incluyendo un total de 5.500 pacientes con cáncer de mama, demostró que la terapia neoadyuvante se asoció con una disminución de la tasa de mastectomía del 16,6% (IC del 95%: 15,1-18,1%) (154). De hecho, esta reducción resultó una subestimación del beneficio potencial de la TSP puesto que

muchos de los casos eran candidatos a CC en el momento del diagnóstico y por la técnica quirúrgica planeada no se beneficiaron de la neoadyuvancia.

Los estudios NSABP B-18 ⁽¹⁵⁵⁾ y EORTC 10901 ⁽⁸²⁾ demostraron que las tasas de CC después de TSP en aquellos pacientes con indicación inicial de mastectomía fueron del 27% y 23% respectivamente. Paradójicamente, aunque las tasas de RPc han aumentado notablemente con el desarrollo de agentes terapéuticos más eficaces y las terapias dirigidas, las tasas de CC sin embargo han aumentado. Por ejemplo, en el ensayo NSABP B-27 ⁽¹⁵⁶⁾, la adición de docetaxel a doxorubicina y ciclofosfamida administrados de forma inicial, aumentó la RPc de 13,7% a 26,1% ($p < 0,001$), pero las tasas de CC no fueron significativamente diferentes entre los pacientes tratados con docetaxel y los que no (61,6% vs. 63,7%; $P = 0,33$).

Más recientemente, en el estudio NeoALTTO ⁽¹¹¹⁾ que comparó la quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab y lapatinib con quimioterapia más lapatinib o trastuzumab, las tasas de RPc variaban de forma notable: 51,3% con doble bloqueo HER2; 29,5% con trastuzumab; y el 24,7% con lapatinib. Sin embargo las tasas de CC después de TSP fueron 26,4% en el grupo de doble bloqueo; 27,7% en el grupo de trastuzumab; y 26,4% en el grupo de lapatinib.

En efecto, el hecho de conseguir una mayor tasa de RPc no implica un mayor número de casos de CC, como se ha observado en varios estudios (Tabla 13). Esta tendencia es algo inexplicable, pero probablemente se justifique por la dificultad en la evaluación de la enfermedad residual tras la TSP y antes de la cirugía (como se verá a continuación) y también por la confusión respecto a si la resección de todo el

volumen mamario originalmente ocupado por el tumor es necesaria. Además, como ya se ha comentado-anteriormente, algunas de las definiciones de la RPc incluyen la existencia de CDIS que puede impedir la CC. Por otra parte, se debe tener en cuenta aquellos pacientes candidatos a CC que optan por la mastectomía, de manera que la preferencia del paciente después de TSP podría también contribuir a los resultados observados ⁽¹⁵⁷⁾.

estudio	año	RPc (%)	CC (%)
NSABP B-27 ⁽¹⁵⁶⁾	2003		
-doxorubicina+ciclofosfamida		13,7	62
-doxorubicina+ciclofosfamida+docetaxel		26,1	64
GeparQuinto GBG 44 ⁽¹¹⁰⁾	2012		
- E+ciclofosfamida+docetaxel+TZ		44,6	64
- E+ciclofosfamida+docetaxel		30,2	59
CHER-LOB ⁽¹⁵⁸⁾	2012		
-paclitaxel+TZ+FEC		25	67
-paclitaxel+lapatinib+FEC		26	58
paclitaxel+TZ+lapatinib+FEC		47	69
NeoALTTO ⁽¹¹¹⁾	2012		
-lapatinib+paclitaxel		24,7	43
-TZ+paclitaxel		29,5	35
-lapatinib+TZ+paclitaxel		51,3	41

Tabla 13. Tasas de RPc y CC tras neoadyuvancia. E: epirubicina; TZ: trastuzumab; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida.

5.2. Evaluación preoperatoria de la respuesta tumoral a la TSP

La evaluación preoperatoria del grado de respuesta tras la TSP resulta controvertido, como se ha demostrado en el fracaso de conseguir mayores tasas de CC a pesar del aumento de RPc obtenido. Múltiples estudios han evaluado la precisión de la RM en comparación con la exploración física, mamografía y ecografía para determinar la presencia y extensión de tumor residual después de TSP (159-163). En un estudio sobre 41 mujeres con cáncer de mama palpable, Yeh et al (163) demostraron que la RMN preoperatoria tenía la mejor correlación con el resultado patológico de la pieza quirúrgica en comparación con la exploración física, mamografía y ecografía. Además, en 216 mujeres que participaron en el ensayo prospectivo multicéntrico I-SPY (159), la RMN demostró ser mejor predictor de respuesta patológica a TSP que el examen físico. Un meta-análisis de 44 estudios que incluyeron un total de 2.050 pacientes que recibieron neoadyuvancia encontró que la sensibilidad de la RMN para la detección de cáncer residual en todos los estudios fue de 0,92 y la especificidad media fue de 0,60; sin embargo, la precisión fue diferente en función de la definición de RPc utilizada y resultó menor en los estudios que incluían CDIS residual en la definición de RPc (160). Este metaanálisis también proporcionó evidencia de que la mamografía tiene menor precisión para la detección de enfermedad residual que la RMN ($P = 0,02$), pero las diferencias en la exactitud entre la RMN y la ecografía y la RMN y la exploración física no fueron estadísticamente significativas (160). Todos estos métodos de evaluación están

limitados en la capacidad para detectar focos microscópicos tumorales dispersos, lo que podría tener un impacto en el éxito de CC (162). La evidencia actual indica que la precisión de la RMN después de TSP varía según el subtipo tumoral, y es mayor en pacientes con enfermedad HER2+ y “triple negativo”, probablemente debido a las mayores tasas de RPc observadas en estos subtipos (164,165).

Los trabajos que evalúan la capacidad de la RMN para identificar a los pacientes más apropiados para CC son más limitados, a diferencia de los destinados a identificar RPc o evaluar el tamaño del tumor después de la neoadyuvancia. Straver et al (166) examinaron los resultados de las RMN realizadas antes de TSP y tras finalizar el tratamiento en 208 pacientes; en 35 pacientes (17%), la RMN subestimaba el tamaño del tumor en más de 2 cm, lo que habría originado CC inapropiada en 27 pacientes (13%). Por otro lado, la RMN sobreestimó la extensión de la enfermedad en 9 pacientes (4%), dando lugar a mastectomía innecesaria. Determinó que la precisión global de la RMN para la selección de la técnica quirúrgica fue del 83%.

En conjunto, la literatura indica que la RMN es útil para seleccionar los pacientes candidatos a CC después de TSP. En los pacientes con calcificaciones malignas, una mamografía después de TSP también es útil para planificar la extensión de la resección, ya que aunque las calcificaciones residuales no siempre indican malignidad la presencia de enfermedad residual no se puede excluir de forma fiable salvo que se eliminen todas las imágenes sospechosas (167).

5.3. Estudio de los márgenes quirúrgicos después de TSP

En los pacientes sometidos a TSP el tumor se debe marcar con un clip metálico antes de iniciar el tratamiento, pues la resección de todo el volumen de tejido mamario originalmente ocupado por la enfermedad no es necesaria (64). Sin embargo, no se ha llegado a consenso sobre lo que constituye un margen quirúrgico adecuado. El NSABP B-18 trial (66) utiliza la definición de margen como ausencia de tinción en tumor y, después de controlar por edad y tamaño tumoral, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la recidiva local entre los pacientes que requirieron neoadyuvancia para permitir CC, los que eran candidatos a CC antes de TSP, y aquellos tratados mediante CC y posteriormente terapia adyuvante. Del mismo modo, el meta-análisis realizado por Mieog et al (154) no demostró diferencias significativas en la recidiva local en los pacientes con cáncer de mama que recibieron TSP frente a los que recibieron adyuvancia.

Por lo tanto, la exéresis quirúrgica mediante CC después de TSP es una técnica segura, aunque debemos evaluar la existencia de focos microscópicos dispersos de tumor residual, ya que se ha relacionado con un aumento del riesgo de recidiva local (168). En estos casos, se recomienda la ampliación del margen afecto (169). En ausencia de estos focos residuales, un margen tumoral con ausencia de tinción se considera adecuado (169).

5.4. Relación entre las complicaciones postoperatorias y la TSP

Un aspecto de la TSP aún no investigado a fondo es el efecto del tratamiento preoperatorio sobre las complicaciones de la cirugía (cicatrización, desarrollo de infección, formación de hematomas, necesidad de reintervención).

En un reciente estudio retrospectivo (170) , se recogieron datos de 44,533 pacientes tratadas de cáncer de mama. En las 2006 pacientes que recibieron neoadyuvancia, las tasas de complicaciones de la herida fueron generalmente bajas y comparable con el grupo sometido a cirugía primaria (3.4% vs. 3.1%). Se concluyó que la TSP no influye en los resultados postoperatorios de la cicatrización de heridas, aunque se observó una tendencia hacia una mayor tasa de complicaciones de la herida (4.0%) en el subgrupo de pacientes tratados con mastectomía y reconstrucción inmediata tras TSP. Sin embargo, estas tasas pueden estar subestimadas, ya que entre las complicaciones postoperatorias se excluyeron las reoperaciones. Es comprensible que los casos de mastectomía con reconstrucción inmediata o diferida tengan mayores tasas de complicaciones postoperatorias que la CC (171) .

En otras series más pequeñas (172-174) , se compararon las complicaciones después de mastectomía y reconstrucción inmediata con y sin TSP, obteniendo resultados similares. Así, se podría decir que la neoadyuvancia no parece afectar la tasa de complicaciones postoperatorias.

Algunos informes han planteado dudas acerca de si el uso de bevacizumab preoperatorio es seguro (175). El estudio GeparQuinto (176) obtuvo un aumento no

significativo en las complicaciones quirúrgicas después de la adición preoperatoria de bevacizumab (11% vs. 15.3%, $p = 0.12$), y observó un mayor riesgo en las pacientes sometidas a dos o más operaciones para lograr márgenes quirúrgicos libres de enfermedad en CC (177). Bear et al (178) demostró un aumento significativo en las complicaciones no infecciosas de la herida cuando bevacizumab se administraba antes de la cirugía de acuerdo al protocolo NSABP B-40 (10.6% complicaciones antes de cirugía vs. 4.3% postquirúrgico). Las tasas de complicaciones se duplicaron en los casos de mastectomía y reconstrucción. En la interpretación de estos resultados se debe tener en cuenta en ambos estudios que la cirugía no siempre se realizó después de 4 semanas de la última administración de bevacizumab. El tratamiento adyuvante adicional de diez ciclos de bevacizumab en el estudio NSABP B-40 podría justificar el aumento observado en los problemas de cicatrización de la herida. Golshan et al. (179) publicó un aumento en la tasa de complicaciones cuando se realizaba reconstrucción mamaria inmediata.

Un estudio más reciente (180) informó que no hubo diferencias en la tasa de complicaciones quirúrgicas en general entre los pacientes tratados con doxorubicina-ciclofosfamida-paclitaxel con o sin bevacizumab neoadyuvantes. Las pacientes se aleatorizaron en dos grupos: mastectomía con y sin reconstrucción (injerto autólogo o implante). Una vez más, la tasa de complicaciones fue mayor cuando se utilizaron los implantes para la reconstrucción inmediata después de la administración de bevacizumab.

5.5. Recidiva locorregional tras la TSP

En un meta-análisis (55) de nueve ensayos clínicos aleatorizados, se compararon los resultados clínicos de 3861 pacientes que recibieron el mismo tratamiento sistémico, bien antes o después de la cirugía. No se observó diferencias significativas en la mortalidad, la progresión de enfermedad y recurrencia a distancia. Sin embargo, el grupo que recibió el tratamiento neoadyuvante, obtuvo un incremento significativo en la tasa de recidiva locorregional (RLR) ($p=0,015$). En 4 de los estudios incluidos, se administró sólo radioterapia sin ningún tipo de cirugía en la mama cuando se obtenía una respuesta clínica completa. Pero los esquemas de TSP administrados en esos estudios no son comparables con los usados actualmente. La respuesta clínica, por otro lado, fue evaluada por palpación física y mamografía en lugar de utilizar RMN (método radiológico considerado el más idóneo para evaluar la respuesta, como ya se ha comentado). Además, la respuesta completa al tratamiento no fue comprobada histológicamente antes de decidir omitir la cirugía. Todo ello justifica el incremento observado en la RLR en el grupo sometido a neoadyuvancia.

Los resultados del seguimiento a largo plazo de los ensayos NSABP B-18 y B-27 fueron publicados recientemente. Un total de 3088 pacientes fueron tratados mediante TSP, quimioterapia adyuvante y cirugía según el esquema considerado. La radioterapia administrada se limitó sólo a la mama tras la CC, sin tratar la pared torácica ni la axila, por lo que se evitó la influencia de la RT sobre el control locorregional. La tasa de RLR a los 10 años después de TSP fue del 12,3% en los

casos sometidos a mastectomía y 10,3% para los tratados con CC y RT. En el análisis multivariable se determinó que el tamaño tumoral mayor de 5 cm en las pacientes tratadas con mastectomía, y la edad menor de 50 años en el grupo de CC tenían un impacto significativo en el riesgo de RLR a los 10 años (figuras 9 y 10). La presencia de ganglios afectos clínicamente antes de la TSP y los casos confirmados histológicamente después de la TSP resultaron factores predictivos de RLR, independientemente del tipo de cirugía realizada. Por otro lado, se observó que los pacientes que no lograron infraestadificar la axila y no consiguieron RPc en la mama presentaban mayor riesgo de RLR (181).

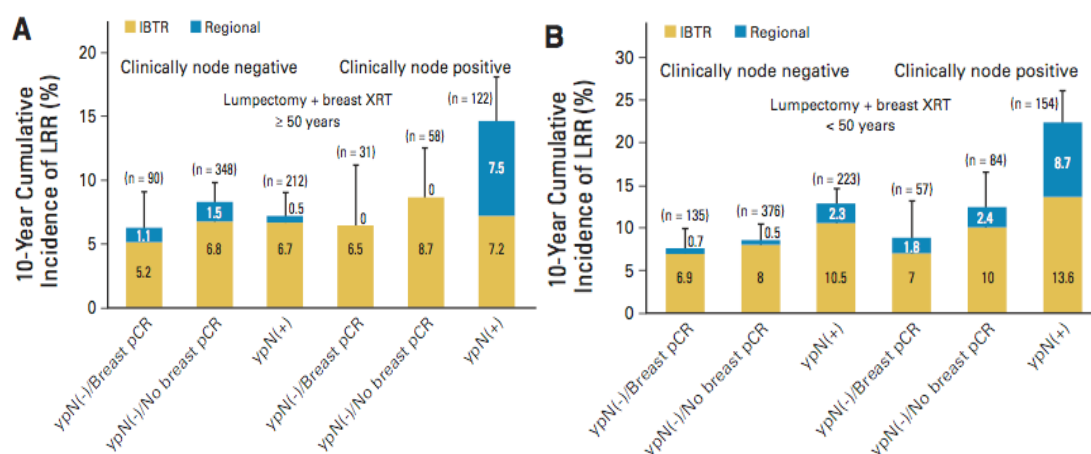


Figura 9. Tasa de RLR a los 10 años en (A) pacientes >50 años de edad tratadas con CC y RT; y (B) <50 años de edad tratadas con CC y RT. IBTR: recidiva tumoral mama ipsilateral; pCR: respuesta patológica completa; ypN: estado ganglionar patológico tras neoadyuvancia

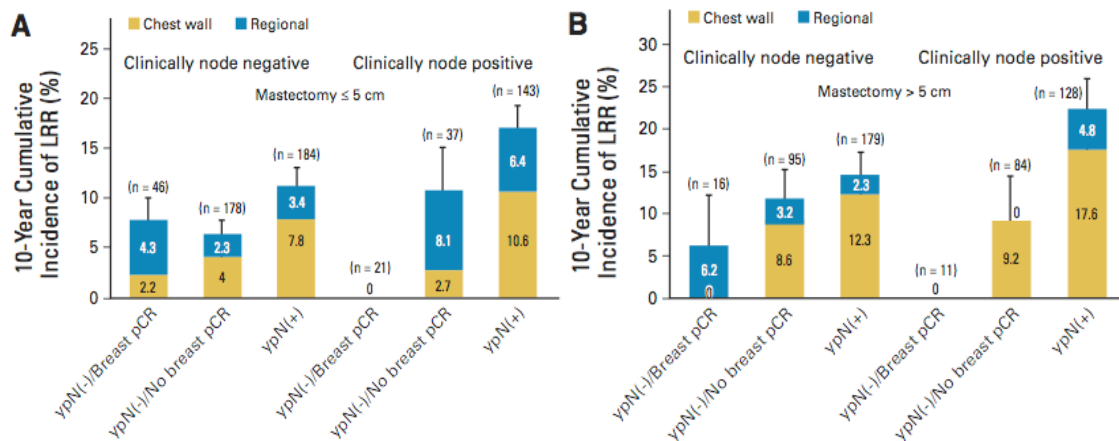


Figura 10. Tasa de RLR a los 10 años en pacientes con (A) tumores <5cm tratadas con mastectomía y (B) >5cm tratadas con mastectomía. pCR: respuesta patológica completa; ypN: estado ganglionar patológico tras neoadyuvancia

Respecto a la influencia del subtipo tumoral en la tasa de RLR se han publicado numerosos trabajos. En un reciente meta-análisis (182) de 12.592 pacientes tratadas con cirugía inicial (CC o mastectomía) se afirmó que los tumores “triple negativo” y HER2+ tienen un mayor riesgo de RLR que aquellos con tumores luminales. El mayor riesgo de RLR se observó en el subtipo HER2+, con una tasa del 7,1% para CC y del 9% para la mastectomía tras un seguimiento de 57 meses. Hay que tener en cuenta que estos datos se recogieron antes de la era de trastuzumab y no todos los esquemas del estudio lo incluía, por lo que estos resultados no pueden compararse con los regímenes terapéuticos actuales.

La edad joven también es considerada un factor negativo para el aumento del riesgo de RLR, especialmente en los casos que no logran RPc. Loibl et al (183) observó en las mujeres que no lograban RPc, una tasa de RLR significativamente más alta en las pacientes de ≤35 años de edad en comparación con mujeres de 36-

50 años ($p=0.024$). Sin embargo, no hubo diferencias relacionadas con la edad en las mujeres que sí conseguían RPc.

Otro aspecto controvertido sería la posibilidad de que persista tumor residual microscópico en la mama cuando se realiza CC y pueda aumentar el riesgo de RLR. En la reunión de San Antonio (Texas; EEUU) de 2011, se presentó un meta-análisis ⁽¹⁸⁴⁾ sobre 7 estudios prospectivos en neoadyuvancia con un total de 6377 pacientes. Se analizaron las tasas de RLR de acuerdo a la etapa inicial del tumor, subtipo intrínseco, tipo de cirugía, la tasa de RPc y el estado ganglionar. Tras un seguimiento de 46 meses, 485 pacientes experimentaron RLR. Las tasas de RLR para la CC fueron significativamente inferiores a las de la mastectomía; se produjo un aumento de la recidiva con el aumento del tamaño tumoral después de TSP (de 4,7% para ypT0 a 31,2% para ypT4d). También la tasa de RLR fue mayor en los pacientes con enfermedad residual no invasiva (9,9% vs. 3,7%). En cuanto a los subtipos tumorales, las variedades luminal B (HER2+), "triple negativo" y HER2+ tuvieron una mayor tasa de RLR (hasta el 18%).

Más recientemente, Weksberg et al ⁽¹⁸⁵⁾ investigó el pronóstico de la recidiva local después de TSP y CC. Se analizaron 1589 pacientes de forma retrospectiva, de los cuales 448 fueron sometidos a cirugía después de neoadyuvancia. Tras un seguimiento de 91 meses, la RLR fue del 2,6% en los pacientes tratados inicialmente con CC y del 5,8% en los tratados con TSP y CC. No se demostró diferencias significativas en la SLE, SG y RLR en ambos grupos de tratamiento.

Por lo tanto, la resección tumoral limitada con márgenes libres después de TSP es segura y se debe ofrecer al mayor número de pacientes posible, permitiendo así correlacionar las tasas de RPC con mayores porcentajes de CC y evitar mastectomías innecesarias.

5.6. Cirugía de la axila y TSP

Desde que en 1971 se inició el ensayo NSABP B-04 ⁽¹⁸⁶⁾, la linfadenectomía axilar (LA) ha formado parte del tratamiento quirúrgico estándar durante muchos años ⁽¹⁸⁷⁾. Actualmente, el manejo estándar para la estadificación axilar viene representado por la BSGC, con una tasa de falsos negativos en la mayoría de los estudios inferior a 10% ⁽¹⁸⁸⁾, por lo que se acepta que los pacientes con resultados negativos no necesitan LA, evitando así su morbilidad postoperatoria (linfedema, alteración del movimiento del brazo...) como se pone de manifiesto en el estudio NSABP-B32 ⁽¹⁸⁹⁾.

Incluso, considerando los resultados del estudio ACOSOG Z0011 ⁽¹⁹⁰⁾ de 2010, la LA puede ser omitida bajo ciertas condiciones previas (tumores menores de 5 cm, ausencia de afectación clínica axilar, ausencia de metástasis a distancia, y radioterapia planeada tras CC) en pacientes que presentan ganglios linfáticos centinela positivos sin alterar la tasa de RLR significativamente.

Estas conclusiones son aplicables al esquema adyuvante del cáncer de mama pero resulta más controvertido si serían extrapolables al manejo neoadyuvante. Del mismo modo, no está claro si la BSGC es igualmente segura

cuando se realiza después de terapia sistémica primaria o si la sensibilidad de la BSGC y la tasa de falsos negativos son fiables tras la neoadyuvancia.

Algunas de estas cuestiones han sido tratadas en dos recientes estudios multicéntricos prospectivos. El ensayo ACOSOG Z1071 ⁽¹⁹¹⁾ analizó 701 pacientes con cáncer de mama no metastásico y afectación axilar confirmada. Las pacientes se sometieron a BSGC seguida de LA después de finalizar la TSP. El objetivo fue evaluar la tasa de falsos negativos del ganglio centinela tras TSP. Como mínimo se detectó un ganglio centinela en el 92,7% de los casos. La tasa de falsos negativos alcanzó el 12,6%, ligeramente superior al límite considerado de 10%. En los casos donde sólo se detectó un solo ganglio centinela, la tasa aumentó al 31% y se necesitaban tres o más ganglios centinela para lograr una tasa de falsos negativos inferior al 10%. Esta situación planteaba si es necesaria una segunda LA en el 43,9% de los pacientes, considerando que en el porcentaje restante (57,1%) se detectaban más de tres ganglios centinelas y el beneficio de la exéresis adicional de más ganglios vecinos no ha sido validado. Y por otro lado, se cuestiona si debe realizarse la BSGC inicial si cinco o más ganglios son resecados en más del 20% de los pacientes. Una posible influencia en estos resultados podría estar relacionado con el hecho de que todos los pacientes fueron seleccionados para la realización de BSGC tras neoadyuvancia, incluso aquellos con enfermedad residual evidente en la axila.

Un segundo estudio prospectivo multicéntrico (SENTINA) ⁽¹⁹²⁾ evaluó la

fiabilidad de la BSGC tras finalizar la neoadyuvancia. Un total de 1737 pacientes se utilizaron en el análisis final. Los casos con ganglios clínicamente negativos (palpación y ecografía) se les realizó BSGC antes de TSP (brazo A + B; los pacientes con ganglios positivos fueron asignados a TSP (brazo C + D). Aquellos que se encontraban con ganglios negativos (clínicamente y por BSGC) no fueron sometidos a más cirugía axilar (grupo A). En los casos con un ganglio centinela positivo, una segunda BSGC y LA se practicó después de TSP (brazo B). Los pacientes del brazo B tuvieron la tasa de detección más baja (sólo en el 60,8%) y obtuvo falsos negativos en más del 50%. Los pacientes que se convirtieron en axila clínicamente negativa después de neoadyuvancia, se les realizó BSGC más LA inmediata (brazo C), mientras que aquellos con persistencia de afectación axilar fueron sometidos a LA (brazo D). La tasa de detección de la BSGC fue del 80,1% en el brazo C con un 14,2% de falsos negativos de manera global (24,3% si 1 ganglio centinela es resecado; 18,5% si son 2; y menos de 10% si hay más de 2 ganglios centinelas resecados.

Más recientemente, van Nijnatten et al (193) publicaron un meta-análisis para valorar la utilidad de la BSGC en identificar RPC axilar en pacientes con afectación axilar confirmada histológicamente y tratados inicialmente con TSP. La tasa de identificación fue de 92,3% (90,8-93,7%); 15,1% de falsos negativos (12,7-17,6%); y 36,8% de RPC axilar. En el análisis por subgrupos, se observó que la tasa de falsos negativos era significativamente peor si se reseca un ganglio centinela frente a dos o más (23,9% vs. 10,4%; $p=0,026$) y si los estudios incluían estadios N1-3 frente a aquellos N1-2 (21,4% vs. 13,1%; $p=0,049$). El estudio sugería que la BSGC tras TSP

en pacientes con enfermedad axilar positiva es insuficiente para identificar RPC axilar y, por tanto, en los casos con BSGC negativa no estaría justificado omitir más tratamiento sobre la axila.

Se necesitan más datos a largo plazo de estos estudios para determinar cuántos de los pacientes que presentan un ganglio centinela falso negativo desarrollaría RLR y cómo afectaría a la SG ⁽¹⁹⁴⁾. Por lo tanto, y basándose en estos resultados, la viabilidad de la BSGC después de TSP resulta incierta. La biopsia antes de la neoadyuvancia puede minimizar el riesgo de un resultado falso negativo y permitir una estadificación patológica más precisa. Así pues, la selección del paciente y el momento de realizar la BSGC en el contexto de la TSP aún resulta controvertido ^(195,196).

Próximamente se conocerán los resultados de nuevos estudios, como los ensayos INSEMA, NSABP B-51 y Alliance 11202, que proporcionarán más información acerca de la seguridad de no tratar más la axila en los casos con afectación clínica positiva inicial que presentan BSGC negativa tras la TSP ⁽¹²⁹⁾.

5.7. Radioterapia y TSP

La radiación externa de la mama sigue siendo la técnica radioterápica estándar para los pacientes sometidos a CC después de TSP. Conseguir una RPC en la mama no evita la necesidad de radioterapia, por lo que la irradiación del lecho tumoral se aplica habitualmente. Aún no existen suficientes datos que apoyen el uso de la irradiación parcial de la mama o radiación hipofraccionada después de neoadyuvancia.

La necesidad de irradiar el área ganglionar axilar resulta controvertida y su indicación se ha guiado por el estado de los ganglios axilares antes del inicio de la TSP, independientemente de la respuesta clínica. Será interesante ver los resultados de los ensayos NSABP B-51/RTOG1304 y Alliance 11202 anteriormente mencionados que evalúan el papel de la radiación ganglionar regional como alternativa a la LA después de TSP, en pacientes con BSGC negativos y positivos tratados con CC y mastectomía.

La radioterapia se inicia generalmente en las primeras 6 semanas tras la mastectomía. Las indicaciones habituales se basan en el estadio clínico al diagnóstico, independientemente de la respuesta a la TSP (197). Entre las indicaciones relativas de la radioterapia se encuentran: edad del paciente <45-50 años, invasión linfovascular, márgenes quirúrgicos positivos, ganglios residuales positivos tras neoadyuvancia, enfermedad T3 ó T4 al diagnóstico y tamaño tumoral > 4cm antes de recibir neoadyuvancia (181,198,199).

En general, la radioterapia se asocia con una reducción en la tasa de RLR y mejoría de la SLE y SG para la estadio IIB y III (200).

JUSTIFICACIÓN

02 JUSTIFICACIÓN

El conocimiento y desarrollo de la TSP y el valor pronóstico de la RPc en la supervivencia ha aumentado en los últimos años. Con regímenes neoadyuvantes cada vez más eficaces, el tratamiento locorregional del cáncer de mama ha evolucionado hacia medidas más conservadoras y la necesidad de tratamiento quirúrgico empieza a ser cuestionada. Por ejemplo, la administración de radioterapia sin resección quirúrgica del tumor primario se podría plantear como opción terapéutica después de alcanzar RPc (201). Es un planteamiento provocativo que podría formar parte del tratamiento del cáncer de mama en el futuro. Aún así, el reto actual más importante sigue siendo la posibilidad de identificar de forma fiable, sencilla, económica y reproducible aquellos pacientes que experimentan respuesta patológica tras la TSP frente a los casos con tumor residual ó no respuesta.

Aunque resultan menos costosas que hace unos años, la gran mayoría de los pacientes no tienen fácil acceso a los ensayos genéticos que permiten la identificación de los diferentes subtipos de cáncer de mama ya comentados con anterioridad. Así, la clasificación genómica ha sido sustituida por una clasificación clínico-patológica basada en el análisis inmunohistoquímico de la expresión de RE, RP, HER2, y Ki-67 y que presenta un solapamiento del 75% con las técnicas moleculares (127,202).

Los estudios publicados hasta la fecha demuestran una respuesta patológica completa tras la TSP en el 3-30% de los pacientes; Sin embargo hasta en el 20% de los casos no se encuentra beneficio, y la posibilidad de aparecer progresión tumoral durante el intervalo de tiempo de tratamiento es un riesgo existente. Observando la respuesta tumoral *in vivo* al tratamiento neoadyuvante, podría clasificarse a los

pacientes como “respondedores” y “no respondedores”. Así se tendría la posibilidad de modificar o suspender la terapia inefectiva en aquellos pacientes “no respondedores” y plantear regímenes más cortos pero efectivos en los “respondedores”, evitando en ambos casos toxicidad innecesaria.

La identificación de variables relacionadas con la respuesta a TSP mediante el estudio clínico-patológico rutinario del cáncer de mama, en un intento de definir aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta, puede resultar interesante para el clínico y ayudar a optimizar el manejo de esta enfermedad de forma individualizada.

La importancia que ello implica en la práctica clínica diaria motivó analizar los resultados registrados en la Unidad de Patología Mamaria de nuestro hospital desde su creación en el año 2010 hasta 2014 y realizar el siguiente estudio.

OBJETIVOS

03 OBJETIVOS

- 1.** Estudiar la correlación entre las respuestas clínica, radiológicas y patológicas en los casos de TSP de cáncer de mama.
- 2.** Determinar la utilidad de diferentes variables clínicas, epidemiológicas, diagnósticas, histopatológicas e inmunológicas como valor predictivo de respuesta a la TSP en el cáncer de mama.
- 3.** Tratar de definir subgrupos de pacientes “respondedores” y “no respondedores” a la TSP basados en las variables analizadas.

MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Descripción de la población a estudio

Se han estudiado pacientes seleccionadas de forma consecutiva y diagnosticadas de cáncer de mama en las que se ha realizado tratamiento con TSP según el protocolo de estudio diagnóstico y terapéutico del Comité de patología de mama del Hospital del Vinalopó. La población se estudió de la siguiente forma:

4.1.1 Metodología diagnóstica

El estudio diagnóstico de los casos fue homogéneo, incluyendo la evaluación de la mama, axila y estudio de extensión.

A. Estudio de la mama: Se realizó mediante exploración física centrada en ambas mamas, axilas y espacios supra e infraclaviculares. El estudio radiológico comprendía mamografía, ecografía de mama y RNM de mama. Mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) se realizó el estudio histológico e inmunohistoquímico del tumor primario, el cual se marcaba con un clip metálico antes de recibir neoadyuvancia.

B. Estudio de la región axilar: se llevó a cabo a través de exploración física y ecografía. En casos con sospecha de enfermedad axilar tras exploración y/o ecografía se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF). Las pacientes con estudio axilar negativo y/o indeterminado, fueron sometidas a BSGC antes de recibir neoadyuvancia.

C. Estudio de extensión: Para determinar existencia o no de enfermedad a distancia se realizó TAC toracoabdominal, gammagrafía ósea y en algunos casos ecografía hepática y PET.

Se evaluó la función cardíaca mediante ecocardiografía en las pacientes mayores de 60 años con factores de riesgo cardiovasculares, antecedentes de cardiopatía y aquellas candidatas a tratamiento con trastuzumab.

4.1.2. Metodología de tratamiento

Las pacientes tratadas con citotóxicos neoadyuvantes se les administró antraciclinas y taxanos según los esquemas habituales. La pauta AC x 4 ciclos seguido de Docetaxel x 4 ciclos fue el esquema más empleado. En los casos HER2+ se administró también trastuzumab. En mujeres postmenopáusicas y con contraindicación de tratamiento citotóxico se administró terapia hormonal neoadyuvante con IA (letrozol fue el más usado).

Las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente, realizándose cirugía conservadora ó radical según la respuesta obtenida. Posteriormente se administró radioterapia y tratamiento sistémico adyuvante según protocolo del centro.

4.1.3. Metodología de valoración de la respuesta a la TSP

La respuesta a la TSP fue evaluada desde 3 puntos de vista. Mediante exploración física se determinó la respuesta clínica; con la RNM se evaluó la respuesta radiológica; y a través del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica se determinó la respuesta patológica. Los criterios y categorización de las respuestas se exponen más adelante (ver “4.3. Definición de las variables y categorías”)

4.1.4. Población diana

La población diana del estudio se define como toda paciente del departamento de salud Elche - Crevillente diagnosticada de cáncer de mama y tratada inicialmente con TSP y posteriormente con tratamiento locorregional, según la decisión consensuada del Comité de patología de mama del Hospital del Vinalopó constituido por cirujanos, oncólogos, radiólogos, psicólogos y oncólogos radioterapeutas.

4.1.5. Criterios de inclusión y exclusión

Entre los criterios de inclusión se encuentran:

- pacientes mayores de 18 años de edad
- diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo localmente avanzado
- cáncer de mama operable de gran tamaño y deseo de cirugía conservadora
- no presentar contraindicaciones para la administración de TSP: tumor multicéntrico, extenso componente de CDIS, área extensa de microcalcificaciones en la mama, contraindicación de radioterapia

Como criterios de exclusión se consideran:

- incumplimiento y suspensión de tratamiento establecido (por motivos personales del paciente, aparición de efectos adversos,..)
- No realización de estudio diagnóstico, tratamiento y seguimiento de forma íntegra en nuestro centro hospitalario

- Presentar contraindicaciones para administrar TSP

4.2. Diseño del estudio

Se recogieron de forma retrospectiva mediante revisión de las historias clínicas los datos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos, terapéuticos y de respuesta al tratamiento de los casos diagnosticados y tratados de cáncer de mama que cumplieran los criterios de inclusión, entre mayo de 2010 y febrero de 2015

4.3. Definición de las variables y categorías

Las variables recogidas en el estudio se dividirán para su análisis en:

4.3.1 Variables clínico-epidemiológicas

1.- Edad: edad de la paciente en el momento del diagnóstico del cáncer de mama, en años.

2.- Menopausia: cese definitivo de las menstruaciones. Se categoriza “Sí” o “No”. En los casos con valor “Sí” se registra además la variable edad de aparición, medida en años.

3.- Gestación: si la paciente ha estado embarazada previamente. Se categoriza con los valores “Sí” y “No”. En las categorías “Sí”, se especifican las variables “número de gestaciones” (medida en números enteros) y “edad de la primera gestación a término” (en años).

4.- Lactancia: si ha dado lactancia natural al menos durante 3 meses. Se recoge con las categorías “Sí” o “No”.

5.- Tabaquismo: existencia de hábito tabáquico en los cinco años previos al diagnóstico del cáncer de mama. Categorías “Sí” o “No”.

6.- ACO: antecedentes de tratamiento anticonceptivo hormonal. Valores “Sí” y “No”

7.- THS: tratamiento en mujeres que presentan déficit hormonal con la finalidad de disminuir o prevenir las consecuencias derivadas de la deficiencia estrogénica. Categorías “Sí” y “No”.

8.- Antecedentes familiares: valores “Sí” o “No” según la paciente presente al menos uno de los siguientes antecedentes:

- Tres o más familiares de primero o segundo grado de la misma rama familiar, con cáncer de mama u ovario.

- Dos o más familiares de primero o segundo grado de la misma rama de la familia con cáncer de mama u ovario, si además presentan alguna de las siguientes características:

- + Haber sido diagnosticada antes de los 40 años.

- + Tener cáncer de mama bilateral.

- + Tener cáncer de mama y ovario en la misma rama familiar.

- + Que uno de los familiares sea un varón con cáncer de mama

4.3.2. Variables diagnósticas

1.- Clasificación BIRADS: evaluación y sistema de categorización de las lesiones mamarias en función del grado de sospecha de malignidad propuesto por la ACR. Categorías 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6.

2.- Presentación clínica: forma de aparición del tumor al diagnóstico, diferenciando carcinoma inflamatorio de no inflamatorio (carcinoma localmente avanzado).

3.- Tamaño tumoral: diámetro máximo de la lesión medido en pruebas radiológicas en el momento del diagnóstico, en mm.

4.- Afectación axilar: si existe infiltración tumoral del territorio ganglionar axilar tras realización de PAAF. Categorías “positiva”, “negativa”, “sospechosa” y “no valorable”

5.- BSGC preneoadyuvancia: realización del estudio del GC antes de iniciar la terapia sistémica primaria. Valores “Sí” y “No”

6.- Clasificación clínica TNM: clasificación de la enfermedad tumoral según la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Los valores recogidos se utilizarán para determinar la “Estadificación tumoral” (ver siguiente variable) y comprenden:

T: T1, T2, T3, T4

N: N0, N1, N2, N3

M: M0, M1

7.-Estadificación tumoral: clasificación de los tumores por estadios propuesta por la AJCC. Los valores recogidos comprenden EIIA, EIIB, EIIIA, EIIBB, EIIBC y EIV. Se agruparán en su análisis como EII, EIII y EIV.

8.- Fenotipo tumoral por RNM: clasificación del tumor en función de los hallazgos morfológicos del mismo en la RNM realizada antes de iniciar la TSP. Se distinguen 5 fenotipos que se definen de la siguiente forma:

- tipo 1: masa única bien definida
- tipo 2: masa polilobulada definida
- tipo 3: área realzada nodular
- tipo 4: área realzada no nodular
- tipo 5: crecimiento espiculado

Los valores recogidos de la variable coinciden con las 5 categorías morfológicas (“tipo 1”, “tipo 2”, “tipo 3”, “tipo 4” y “tipo 5”)

9.- Ratio Linfocito/Monocito (RLM): cociente entre los valores absolutos del recuento celular de linfocitos y monocitos antes del inicio del tratamiento neoadyuvante. Valor en número decimal.

10.- Ratio neutrófilo/linfocito (RNL): cociente entre los valores absolutos del recuento celular de neutrófilos y linfocitos antes del inicio del tratamiento neoadyuvante. Valor en número decimal.

4.3.3. Variables patológicas e inmunohistoquímicas

1.- Tipo histológico: clasificación histológica del tumor según la OMS. Se agruparán para su estudio en: carcinoma ductal infiltrante no específico (CDI NOS), carcinoma lobulillar invasivo (CLI), carcinoma mixto, carcinoma ductal infiltrante específico (carcinoma medular, carcinoma mucinoso,...) (CDIE).

2.- Grado histológico: clasificación del tumor según el grado de diferenciación tumoral. Se divide en 3 categorías (grado I, II y III) según la clasificación de Nottingham:

- grado I: bien diferenciado (puntuación 3-5)
- grado II: moderadamente diferenciado (puntuación 6-7)
- grado III: mal diferenciado (puntuación 8-9)

3.- Invasión linfovascular: presencia de células tumorales en el interior del endotelio linfático y/o vascular. Categorías “Sí” y “No”.

4.- Estado de los RE: determinación inmunohistoquímica de la expresión en las células tumorales de proteínas receptores para estrógenos. Puede ser “positivo”

o “negativo” dependiendo que la cuantificación de la expresión sea mayor de 10% de las células evaluadas en 10 campos de gran aumento (“positivo”).

5.- Estado de los RP: determinación inmunohistoquímica de la expresión en las células tumorales de proteínas receptores para la hormona progesterona. Categorías “positivo” o “negativo” dependiendo que la cuantificación de la expresión sea mayor de 10% de las células evaluadas en 10 campos de gran aumento (“positivo”).

6.- Estado del receptor HER2: determinación inmunohistoquímica de la sobreexpresión de la proteína HER2. Categorías “positiva” y “negativa”, dependiendo de su cuantificación entre 0, + (ambas se consideran “negativa”), ++ (precisa de evaluación mediante técnicas FISH o CISH para determinar el grado de sobreexpresión) y +++ (“positiva”) del Herceptest.

7.- Ki67: antígeno nuclear relacionado con proliferación celular. Su valor determinado mediante técnicas inmunohistoquímicas representa el porcentaje de células tumorales que lo expresan. Se considerara positivo si es mayor del 20% y negativo si es inferior.

8.- p53: proteína con capacidad de supresión tumoral. Se determina mediante inmunohistoquímica el tanto por ciento de células tumorales que presentan sobreexpresión, considerando positivo el caso con más del 10% de las células evaluadas en 10 campos de gran aumento.

9.- E-cadherina: proteína de membrana que participa en la adhesión celular. Se categoriza como “positiva” o “negativa” en función de su existencia o no a través de métodos inmunohistoquímicos, independientemente de su intensidad de expresión.

10.- Inmunofenotipo: clasificación del tumor según características inmunohistoquímicas, siguiendo los criterios del último Consenso de St. Gallen. Se consideran las categorías:

- a.- “luminal A”: RE+/-, RP+, HER2-, ki67 <20%
- b.- “luminal B-HER2-”: RE+, RP+/-, HER2-, ki67>20%
- c.- “luminal B-HER2+”: RE+ RP+/-, HER2+
- d.- “HER2”: RE-, RP-, HER2+
- e.- “triple negativo”: RE- ,RP- , HER2-

4.3.4 Variables terapéuticas

1.- Técnica quirúrgica: tipo de cirugía realizada. Las diferentes técnicas se agrupan en “Radical” y “Conservadora”.

2.- Linfadenectomía axilar: si se ha realizado exéresis del tejido linfograso axilar en los niveles I y II de Berg. Categorías “Sí” o “No”. Se detalla el ratio “ganglios afectos / ganglios totales resecaados” en los casos donde se haya practicado linfadenectomía.

3.- Régimen de terapia sistémica primaria: tipo y secuencia de fármacos utilizados de forma neoadyuvante. Los diferentes regímenes pautados se agrupan en:

- a.- esquemas sin antraciclinas;
- b.- esquemas con antraciclinas;
- c.- esquemas con taxanos (con o sin antraciclinas);
- d.- esquemas con trastuzumab (asociado a quimioterapia);
- e.- esquemas de hormonoterapia.

4.- Radioterapia adyuvante: tratamiento mediante irradiación local complementario a la cirugía. Categorías “Sí” y “No”.

5.- Hormonoterapia adyuvante: tratamiento hormonal complementario. Categorías “Sí” y “No”.

6.- Terapia biológica adyuvante: tratamiento complementario mediante anticuerpos monoclonales. Categorías “Sí” y “No”.

7.- Quimioterapia adyuvante: tratamiento postoperatorio mediante fármacos citotóxicos. Categorías “Sí” y “No”.

4.3.5. Variables de respuesta a la TSP

1.- Respuesta clínica tumoral: evaluación del grado de respuesta del tumor mediante exploración física. Se clasificará teniendo en cuenta la evaluación clínica en:

a.- “enfermedad estable”: cuando no se aprecian cambios en el tumor a la palpación

b.- “progresión de enfermedad”: si se observa progresión del tumor en la palpación

c.- “respuesta parcial”: cuando se evidencia disminución del tamaño tumoral en la palpación

d.- “respuesta completa”: cuando no se identifica tumor en la palpación.

2.- Respuesta radiológica tumoral: evaluación mediante RNM del grado de respuesta del tumor al tratamiento diferenciando respuesta en la mama y en la axila. Se consideran los criterios de la UICC que clasifica la respuesta en:

a.- “respuesta completa”: no existencia de signos radiológicos de enfermedad residual

b.- “respuesta parcial mayor”: cuando se produce una reducción del tamaño tumoral mayor del 50% del volumen inicial

c.- “respuesta parcial menor”: si la reducción es menor del 50%,

d.- “no respuesta”: estabilidad o progresión de enfermedad

3.- Respuesta patológica: evaluación anatomopatológica del grado de respuesta tumoral tras neoadyuvancia en la mama y en la axila. Para ello se considerará el sistema de Miller & Payne que clasifica la respuesta patológica en tejido mamario en categorías G1, G2, G3, G4 y G5 y la respuesta patológica en tejido ganglionar en categorías tipo A, B, C y D.

En las evaluaciones de la respuesta (clínica, radiológica y patológica), y a efectos de su análisis, los casos se agruparán como “sin respuesta” y “respuesta” de la siguiente manera (tabla 14):

Respuesta codificada	Respuesta clínica	Respuesta radiológica	Respuesta patológica
“no respuesta”	Estabilidad, progresión	Respuesta parcial menor, no respuesta	G1, G2 A y B
“respuesta”	Respuesta parcial, respuesta completa	Respuesta parcial mayor, respuesta completa	G3, G4, G5 C y D

Tabla 14. Agrupación de las categorías de las variables de respuesta

4.4. Metodología estadística

Se realizó un estudio descriptivo donde las variables cuantitativas fueron resumidas como media, desviación típica y rango. Para las variables cualitativas se

utilizaron frecuencias y porcentajes. Y se aplicó tanto para la población general como para cada variable de estudio.

Para los contrastes de hipótesis, tras estudiar la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff se utilizó la prueba T-Student y ANOVA en caso de normalidad. En los casos de no normalidad, se aplicaron test no paramétricos. Para las variables cualitativas se usó el test de la Chi-Cuadrado con la corrección de Yates en los casos que lo precisaron

Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel $\alpha < 0.05$.

Para determinar el valor predictivo de las variables a estudio se elaboraron modelos univariantes y multivariantes de regresión logística.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS v.19.0.

RESULTADOS

5.1. Análisis descriptivo de la serie y variables a estudio

Se han incluido 64 pacientes diagnosticadas entre mayo de 2010 y septiembre de 2014 de cáncer de mama y tratadas inicialmente con TSP según decisión consensuada del Comité de patología de mama del Hospital del Vinalopó. Cuatro pacientes fueron excluidas del estudio: una por pérdida del seguimiento al continuar el proceso terapéutico en otro centro, otra por interrupción voluntaria del tratamiento ante aparición de reacciones adversas al mismo, y dos por imposibilidad física de realizar RNM.

Las características y variables clínico-epidemiológicas, anatomopatológicas, terapéuticas y de respuesta de las pacientes se detallan a continuación.

5.1.1. Estudio descriptivo de las variables clínico-epidemiológicas

La edad media de la muestra fue de 53 años (rango, 31-77), siendo menopáusicas el 50,0% de las mujeres en el momento del diagnóstico. El 86,0% de las pacientes habían sido gestantes, con una media de embarazos de 2,0 (rango, 1-5) y una media de edad para la primera gestación de 24 años (rango, 19-32). Sólo el 57,8% dieron lactancia materna (tabla 15).

Respecto a los antecedentes familiares de cáncer de mama sólo el 23,5% los presentaban. De las 64 pacientes, 20 (31,3%) presentaba tabaquismo. Y si se considera el tratamiento hormonal, el 25,0% de las mujeres había tomado ACO, mientras que sólo el 6,3% había sido tratada con THS.

Tamaño muestral	N (64)	Porcentaje (100%)
Edad (años; media)	53 (rango, 31-77)	
Menopausia: -No	32	50,0
-Sí	32	50,0
Gestaciones: -No	9	14,0
-Sí	55	86,0
- nº gestaciones (media)	2,0 (rango 1-5)	
- edad primigesta (media)	24 (rango 19-32)	
Tabaquismo: -No	44	68,7
-Sí	20	31,3
Antecedentes familiares: -No	49	76,5
-Sí	15	23,5
Lactancia: -No	27	42,2
-Sí	37	57,8
THS: -No	60	93,7
-Sí	4	6,3
ACO: -No	48	75,0
-Sí	16	25,0

Tabla 15. Descripción de las variables clínico-epidemiológicas

5.1.2. Estudio descriptivo de las variables diagnósticas

La presentación clínica tumoral mayoritaria fue CLA (96,9%) y únicamente 2 casos lo hicieron en forma de carcinoma inflamatorio. Según la clasificación BIRADS, las 64 pacientes se repartieron entre las categorías 4 (84,4%) y 5 (15,6% restante). No se registraron categorías 0-3, poniendo de manifiesto la correcta fiabilidad del sistema BIRADS. La PAAF axilar resultó negativa en el 20,3%, que se correlaciona con el 18,7% de BSGC realizadas en la serie. El valor medio de la RLM fue de 5,68 (rango, 2,63-14,04) y de la RNL fue 2,08 (rango, 0,92-6,33).

Considerando la clasificación TNM, la valoración del tamaño tumoral más observada fue T2 con un 43,7% de los casos (el tamaño tumoral medio al diagnóstico fue de 55mm); N1 y N2 fueron las más frecuentes (39,0% y 31,3% respectivamente) frente a N3, el menos observado (12,5%). Sólo se registró un caso con metástasis a distancia (M1), que correspondía a una lesión única pulmonar que presentó respuesta completa tras la TSP. Así, el estadio IV resultó el menos frecuente (1,6%), mientras que el estadio III (67,2%) y II (31,2%) constituyeron el resto (tabla 16).

Tamaño muestral	N (64)	100%
Tamaño tumoral (mm; media)	55 (rango 21-150)	
Presentación clínica: - CLA	62	96,9
- carcinoma inflamatorio	2	3,1
BIRADS: - categoría 4	10	15,6
- categoría 5	54	84,4
Afectación axilar: -No	13	20,3
-Sí	47	73,4
-Sospechosa	4	6,3
BSGC: - Sí	12	18,7
- No	52	81,3
T (clasificación TNM): -T1	4	6,2
-T2	28	43,7
-T3	22	34,4
-T4	10	15,7
N (clasificación TNM): -N0	11	17,2
-N1	25	39,0
-N2	20	31,3
-N3	8	12,5

Tabla 16. Descripción de las variables diagnósticas

M (clasificación TNM): -M0	63	98,4
-M1	1	1,6
Estadificación tumoral: -EII	20	31,2
-EIII	43	67,2
-EIV	1	1,6
RLM (media)	5,68 (rango, 2,63-14,04)	
RNL (media)	2,08 (rango, 0,92-6,33)	
Fenotipo RNM: -tipo 1	15	23,4
-tipo 2	14	21,9
-tipo 3	18	28,1
-tipo 4	5	7,8
-tipo 5	8	12,5
-no determinado	4	6,3

Tabla 16 (Continuación). Descripción de las variables diagnósticas

El fenotipo RNM más frecuente en la serie fue el tipo 3, con un 28,1% de las pacientes; seguido del tipo 1 (23,4%) y tipo II (21,9%). En 4 casos (6,3%) fue indeterminado porque la morfología del tumor descrita resultó ambigua y no cumplía criterios para ser clasificado claramente en ninguna categoría.

5.1.3. Estudio descriptivo de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

El tipo histológico tumoral más frecuente fue el CDI NOS (76,5%), frente al 9,4% del CLI. El tipo mixto fue el menos frecuente con un 3,1% del total de pacientes. 36 mujeres de la serie (56,2%) presentaron un grado histológico II, seguido del grado III (28,2%). Uno de los casos (1,6%) se catalogó como no determinado debido a que no se especificó en el informe (tabla 17).

Tamaño muestral	N (64)	100%
Tipo histológico: -CDI NOS	49	76,5
-CDIE	7	11,0
-Mixto	2	3,1
-CLI	6	9,4
Grado histológico: - grado 1	9	14,0
- grado 2	36	56,2
- grado 3	18	28,2
- no determinado	1	1,6
Invasión linfovascular: -No	51	79,7
-Sí	13	20,3
Expresión de RE: -Negativos	14	21,9
-Positivos	50	78,1
Expresión de RP: -Negativos	22	34,4
-Positivo	42	65,6
Sobreexpresión de HER2: -Negativo	42	65,6
-Positivo	22	34,4
Expresión de Ki67: -Negativo	22	34,4
-Positivo	42	65,6
Expresión de p53: -Negativo	40	62,5
-Positivo	24	37,5
Expresión de e-cadherina: -Negativo	13	20,3
-Positivo	51	79,7
Inmunofenotipo: -luminal A	14	21,9
-luminal B-HER2-	16	25,0
-luminal B-HER2+	17	26,5
-HER2+	5	7,8
-triple negativo	12	18,8

Tabla 17. Descripción de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

La mayoría de las pacientes no presentaban invasión linfovascular (79,7%).

El estudio inmunohistoquímico de los receptores hormonales desveló que el 78,1% de las pacientes eran positivas para RE y que el 65,6% lo eran para RP. El receptor HER2 estaba sobreexpresado en 22 casos de la serie (34,4%). La positividad del marcador de proliferación Ki67 se observó en el 65,6% de los tumores y de la proteína p53 fue del 37,5%. Otra proteína analizada, la e-cadherina, se expresó en la mayoría de los casos (79,7%). Respecto al inmunofenotipo, el más frecuente de la serie fue el luminal B-HER2+ (26,5%) seguido del luminal B-HER2- (25,0%); mientras que el subtipo HER2+ resultó el menos frecuente (7,8%). Los tumores triple negativo alcanzaron el 18,8% del total.

5.1.4. Estudio descriptivo de las variables terapéuticas

Los esquemas con taxanos fueron los más utilizados en TSP (65,6%) siendo AC x 4 ciclos + Docetaxel x 4 ciclos el esquema más empleado. Trastuzumab neoadyuvante se administró en 18 pacientes (28,1%) y únicamente 3 mujeres de la serie (4,7%) fueron tratadas con hormonoterapia como TSP por alta morbilidad. Sólo una paciente (1,6%) recibió neoadyuvancia sin antraciclinas con el esquema CMF (tabla 18).

Tras la terapia sistémica, la técnica quirúrgica más realizada fue la mastectomía (61,0%) frente a la cirugía conservadora (39,0%). En dos casos fue necesario completar la mastectomía por márgenes afectos. La linfadenectomía axilar se realizó en 53 pacientes (83,0%), con una media de 16 ganglios resecaos (rango, 3-50).

Tamaño muestral	N (64)	100%
Régimen de TSP: - sin antraciclinas	1	1,6
- con antraciclinas	0	0,0
- con taxanos (+/- antraciclinas)	42	65,6
- con trastuzumab	18	28,1
- sólo hormonoterapia	3	4,7
Tipo de cirugía: - radical	39	61,0
- conservadora	25	39,0
Linfadenectomía axilar: - No	11	17,0
- Sí	53	83,0
- N° ganglios resecados (media)	16 (rango,3-50)	
Radioterapia adyuvante: - No	7	11,0
- Sí	57	89,0
Hormonoterapia adyuvante: - No	15	23,4
- Sí	49	76,6
Terapia biológica adyuvante: - No	46	71,9
- Sí	18	28,1
Quimioterapia adyuvante: - No	62	96,9
- Sí	2	3,1

Tabla 18. Descripción de las variables terapéuticas.

Respecto al tratamiento adyuvante, se administró radioterapia en el 89,0% de los casos y cabe destacar que en 2 pacientes (3,1%) se pautó quimioterapia ante aparición de recidiva a distancia durante el seguimiento

5.1.5. Estudio descriptivo de las variables de respuesta a TSP

Se alcanzó respuesta clínica completa en el 34,4% de las pacientes, porcentaje muy parecido tanto a la respuesta parcial como a la estabilidad (32,8% en ambos). Por otro lado, el 39,0% obtuvo respuesta radiológica completa en la mama,

Tamaño muestral	N (64)	100%
Respuesta clínica: - completa	22	34,4
- parcial	21	32,8
- estabilidad	21	32,8
- progresión	0	0,0
Respuesta radiológica en la mama: - completa	25	39,0
- parcial mayor	19	29,7
- parcial menor	18	28,1
- no respuesta	2	3,2
Respuesta radiológica en la axila: - completa	26	40,6
- parcial mayor	18	28,1
- parcial menor	15	23,5
- no respuesta	5	7,8
Respuesta patológica en la mama: - G1	8	12,5
- G2	10	15,6
- G3	18	28,1
- G4	13	20,3
- G5	15	23,5
Respuesta patológica en la axila: - grado A	7	10,9
- grado B	12	18,8
- grado C	17	26,5
- grado D	17	26,5
- no linfadenectomía	11	17,3

Tabla 19. Estudio descriptivo de las variables de respuesta a TSP

muy similar a la respuesta en la axila (40,6%). El grado G3 de Miller y Payne fue la categoría de respuesta patológica más frecuente (28,1%), seguido del grado G5 (respuesta patológica completa) con el 20,3% de las pacientes. Los grados C y D de Miller y Payne fueron las categorías de respuesta patológica en la axila más

frecuentes (26,5% de los casos en ambos grados). En 11 pacientes no se determinó el grado de respuesta patológica axilar puesto que no se realizó linfadenectomía y se consideraron para su análisis como “no respuesta” (tabla 19).

Entre todas las modalidades de valoración de la respuesta a la TSP analizadas, sólo se registró un caso de progresión tumoral. Se observó en la respuesta radiológica en la axila y se incluyó en la categoría “no respuesta” según su definición anteriormente comentada (ver “4.3. Definición de las variables y categorías”)

5.2. Estudio del valor predictivo de respuesta clínica a la TSP

5.2.1 Estudio del valor predictivo de respuesta clínica de las variables clínico-epidemiológicas

La respuesta clínica se observó en 42 de las 64 mujeres del total de la muestra del estudio (65,6%).

El tratamiento con THS sólo lo presentaron 4 pacientes (6,3%) y ninguna obtuvo respuesta clínica; en el resto de mujeres no tratadas con THS (n=60), el 70% (n=42) presentaron respuesta clínica siendo estadísticamente significativa ($p=0,004$). La toma de ACO, otra variable relacionada con tratamiento hormonal, fue positiva en el 25% de la población (n=16) y de este subgrupo, el 75%, consiguió respuesta clínica. De las 48 pacientes restantes que no tomaron ACO, el 62,5% presentó respuesta clínica ($p=0,362$). En el resto de variables clínico-epidemiológicas no se alcanzó significación estadística (tabla 20).

Variable	N=64 (100%)	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Menopausia				
-Sí	32 (50,0%)	20 (62,5%)	12 (37,5%)	0,599
-No	32 (50,0%)	22 (68,8%)	10 (31,3%)	
Gestaciones				
-Sí	55 (85,9%)	38 (69,1%)	17 (30,9%)	0,149
-No	9 (14,1%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
Tabaquismo				
-Sí	20 (31,3%)	12 (60,0%)	8 (40,0%)	0,523
-No	44 (68,7%)	30 (68,2%)	14 (31,8%)	
AF				
-Sí	15 (23,5%)	9 (60,0%)	6 (40,0%)	0,60
-No	49 (76,5%)	33 (67,3%)	16 (32,7%)	
Lactancia				
-Sí	37 (57,8%)	25 (67,6%)	12 (32,4%)	0,702
-No	27 (42,2%)	17 (63,0%)	10 (37,0%)	
THS				
-Sí	4 (6,3%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	0,004
-No	60 (93,7%)	42 (70,0%)	18 (30,0%)	
ACO				
-Sí	16 (100%)	12 (75,0%)	4 (25,0%)	0,362
-No	48 (75,0%)	30 (62,5%)	18 (37,5%)	

Tabla 20. Valor predictivo de respuesta clínica de las variables clínico-epidemiológicas.

5.2.2. Estudio del valor predictivo de respuesta clínica de las variables diagnósticas

El análisis univariante de la presentación clínica, clasificación BIRADS y afectación axilar no demostró asociación significativa entre dichas variables y la

respuesta clínica (tabla 21). Tampoco se observó relación con el estadio tumoral ($p=0,242$) ni con el tamaño ($p=0,749$). De la misma manera, tanto la RLM como la RNL no obtuvieron asociación significativa con la respuesta clínica ($p=0,104$ y $p=0,491$ respectivamente).

Por otro lado, la variable fenotipo RNM sí alcanzó asociación estadísticamente significativa con la respuesta clínica, que fue del 93,3% en las pacientes con fenotipo 1 mientras que en el fenotipo 5 fue del 25,0% ($p=0,001$). En el análisis multivariante se comprobó la asociación descrita entre ambas variables ($p=0,001$; OR: 0,41; IC: 0,24-0,70)

Variable	N=64 (100%)	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Presentación clínica				
-CLA	62 (96,9%)	40 (64,5%)	22 (35,5%)	0,298
-inflamatorio	2 (3,1%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
Tamaño (medias +/-DE,mm)				
- 54,6 (+/-30,0)		42 (65,6%)		0,105
- 56,9 (+/-19,7)			22 (34,4%)	
BIRADS				
-BIRADS 4	10 (15,6%)	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0,297
-BIRADS 5	54 (84,4%)	34 (63,0%)	20 (37,0%)	
Estadificación				
-EII	20 (31,3%)	15 (75,0%)	5 (25,0%)	0,242
-EIII	43 (67,2%)	27 (62,8%)	16 (37,2%)	
-EIV	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Afectación axilar				
-Positiva	47 (73,4%)	29 (61,7%)	18 (38,3%)	0,546
-Negativa	13 (20,3%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)	
-Sospechosa	4 (6,3%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	

Tabla 21. Valor predictivo de respuesta clínica de las variables diagnósticas

Fenotipo RNM				
-tipo 1	15 (23,4%)	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0,001
-tipo 2	14 (21,9%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)	
-tipo 3	18 (28,1%)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	
-tipo 4	5 (7,8%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	
-tipo 5	8 (12,5%)	2 (25,0%)	6 (75,0%)	
- no determinado	4 (6,3%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
RLM (medias+/-DE)				
- 5,70 (+/-2,16)		42 (65,6%)		0,104
- 5,64 (+/-1,34)			22 (34,4%)	
RNL (medias+/-DE)				
- 2,02 (+/-0,76)		42 (65,6%)		0,491
- 2,19 (+/-1,13)			22 (34,4%)	

Tabla 21 (Continuación). Valor predictivo de respuesta clínica de las variables diagnósticas

5.2.3. Estudio del valor predictivo de respuesta clínica de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

Aquellas pacientes con tumores RP- presentaban respuesta clínica en el 86,4% frente al 54,8% de los casos RP+ ($p=0,011$). Los resultados fueron parecidos en los tumores RE-, que alcanzaron respuesta clínica en el 85,7% frente al 60,0% de los tumores RE+, sin lograr significación estadística aunque sí tendencia a la misma ($p=0,073$).

El valor positivo de Ki67 se observó en el 65,6% de la muestra y alcanzó respuesta clínica de forma significativa ($p=0,014$) en el 76,2% de los tumores Ki67+ frente al 45,5% observado en los casos negativos.

Respecto al inmunofenotipo tumoral, todos las pacientes subtipo HER2+ (n=5; 7,8% del total) consiguieron respuesta clínica; el 66,7% de los tumores triple negativo (n=12) alcanzaron respuesta clínica frente al 33,3%; y los casos luminal A presentaron respuesta sólo en el 35,7% frente al 64,3% que no la consiguieron (p=0,018). En el análisis multivariante no se observó significación en las variables.

No se obtuvo asociación significativa en el estudio univariante del resto de variables (p53, e-cadherina, HER2, tipo histológico, invasión linfovascular, y grado histológico) (tabla 22).

Variable	N=64 (100%)	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Grado histológico				
- grado 1	9 (14,0%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,162
- grado 2	36 (56,2%)	22 (61,1%)	14 (38,9%)	
- grado 3	18 (28,2%)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	
- no determinado	1 (1,6%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Tipo histológico				
- CDI NOS	49 (76,5%)	32 (65,3%)	17 (34,7%)	0,955
- CDIE	7 (11,0%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
- Mixto	2 (3,1%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
- CLI	6 (9,4%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Invasión linfovascular				
- Sí	13 (20,3%)	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0,317
- No	51 (79,7%)	35 (68,6%)	16 (31,4%)	
RE				
- positivo	50 (78,1%)	30 (60,0%)	20 (40,0%)	0,073
- negativo	14 (21,9%)	12 (85,7%)	2 (14,3%)	

Tabla 22. Valor predictivo de respuesta clínica de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

RP				
- positivo	42 (65,6%)	23 (54,8%)	19 (45,2%)	
- negativo	22 (34,4%)	19 (86,4%)	3 (13,6%)	0,011
Ki67				
- positivo	42 (65,6%)	32 (76,2%)	10 (23,8%)	0,014
- negativo	22 (34,4%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	
P53				
- positivo	24 (37,5%)	16 (66,7%)	8 (33,3%)	0,892
- negativo	40 (62,5%)	26 (65,0%)	14 (35,0%)	
HER2				
- positivo	22 (34,4%)	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,755
- negativo	42 (65,6%)	27 (64,3%)	15 (35,7%)	
e-cadherina				
- positivo	51 (79,7%)	34 (67,7%)	17 (33,3%)	0,728
- negativo	13 (20,3%)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	
Inmunofenotipo				
- luminal A	14 (21,9%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	
- luminal B-HER2-	16 (25,0%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
- luminal B-HER2+	17 (26,5%)	10 (58,8%)	7 (41,2%)	0,018
- HER2+	5 (7,8%)	5 (100,0%)	0 (0,0%)	
- triple negativo	12 (18,8%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	

Tabla 22. Valor predictivo de respuesta clínica de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

5.2.4. Estudio del valor predictivo de respuesta clínica del régimen de TSP

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante realizados, ninguno de los diferentes regímenes terapéuticos empleados de forma primaria obtuvo asociación significativa con la respuesta clínica ($p=0,318$) (tabla 23).

Variable	N=64 (100%)	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Régimen TSP				
- sin antraciclinas	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,318
- con taxanos (+/- antraciclinas)	42 (65,6%)	29 (69,0%)	13 (31,0%)	
- con trastuzumab	18 (28,1%)	12 (66,7%)	6 (33,3%)	
- hormonoterapia	3 (4,7%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	

Tabla 23. Valor predictivo de respuesta clínica del régimen de TSP.

5.3. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica a la TSP

5.3.1. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables clínico-epidemiológicas

La tasa de respuesta radiológica de la población global (N=64) fue bastante similar en la mama y en la axila (68,8% y 70,3% respectivamente). Entre los resultados obtenidos de las variables clínico-epidemiológicas analizadas, destaca la tendencia a la significación observada en las mujeres lactantes que consiguieron respuesta radiológica en la mama en el 78,4% de los casos frente al 55,6% de las pacientes no lactantes ($p=0,052$) (tabla 24).

Variable	N=64 (100%)	Respuesta radiológica mama			Respuesta radiológica axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Menop.:							
-Sí	32 (50,0%)	22 (68,8%)	10 (31,3%)	1,000	20 (62,5%)	12 (37,5%)	0,171
-No	32 (50,0%)	22 (68,8%)	10 (31,3%)		25 (78,1%)	7 (21,9%)	
Gestac.:							
-Sí	55 (85,9%)	37 (67,3%)	18 (32,7%)	0,528	38 (69,1%)	17 (30,9%)	0,597
-No	9 (14,1%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)		7 (77,8%)	2 (22,2%)	
Tabaqu.:							
-Sí	20 (31,3%)	11 (55,0%)	9 (45,0%)	0,110	14 (70,0%)	6 (30,0%)	0,971
-No	44 (68,8%)	33 (75,0%)	11 (25,0%)		31 (70,5%)	13 (29,5%)	
AF:							
-Sí	15 (23,4%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,141	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,100
-No	49 (76,6%)	36 (73,5%)	13 (26,5%)		37 (75,5%)	12 (24,5%)	
Lactanc.:							
-Sí	37 (57,8%)	29 (78,4%)	8 (21,6%)	0,052	26 (70,3%)	11 (29,7%)	0,993
-No	27 (42,2%)	15 (55,6%)	12 (44,4%)		19 (70,4%)	8 (29,6%)	
THS:							
-Sí	4 (6,3%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,631	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,832
-No	60 (93,8%)	41 (68,3%)	19 (31,7%)		42 (70,0%)	18 (30,0%)	
ACO:							
-Sí	16 (25,0%)	11 (68,8%)	5 (31,3%)	1,000	12 (75,0%)	4 (25,0%)	0,636
-No	48 (75%)	33 (68,8%)	15 (31,3%)		33 (68,8%)	15 (31,3%)	

Tabla 24. Valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables clínico-epidemiológicas

5.3.2. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables diagnósticas

Se observó que los tumores BIRADS 5 consiguieron una respuesta radiológica en axila del 64,8%, mientras que en los casos BIRADS 4 fue del 100% ($p=0,025$). Probablemente la escasa muestra registrada (sólo 10 casos en pacientes BIRADS 4 frente a los 54 de BIRADS 5) sea la principal causa de este resultado. Si consideramos la respuesta radiológica en la mama, no se demuestra asociación significativa con la clasificación BIRADS ($p=0,114$). Las pacientes con afectación axilar sospechosa y positivas, consiguieron respuesta radiológica en la axila en el 75,0% y 61,7% respectivamente ($p=0,027$). Todas las mujeres sin afectación axilar consiguieron un 100% de respuesta en la axila ($p=0,027$). Cuando se estudia la variable con la respuesta radiológica en la mama no se obtiene asociación significativa (tabla 25).

Variable	Respuesta radiológica mama		
	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Tamaño (medias +/-DE,mm)			
- 54,2 (+/-28,7)	44 (68,7%)		0,549
- 58,0 (+/-22,5)		20 (31,3%)	
RLM (medias+/-DE)			
- 5,52 (+/-1,66)	44 (68,7%)		0,977
- 6,03 (+/-2,37)		20 (31,3%)	
RNL (medias+/-DE)			
- 2,06 (+/-0,96)	44 (68,7%)		0,872
- 2,11 (+/-0,78)		20 (31,3%)	

Tabla 26. Valor predictivo de respuesta radiológica en mama del tamaño tumoral, RLM y RNL

Respecto al fenotipo RNM, los tumores tipo 1 consiguieron una respuesta radiológica en la mama del 86,7% ($p=0,001$) y un 80,0% en la axila ($p=0,015$); mientras que aquellos tipo 5 alcanzaron una respuesta del 50,0% tanto en la mama ($p=0,001$) como en la axila ($p=0,015$). También se obtuvo significación en el análisis multivariante realizado para las respuestas radiológicas en la mama ($p=0,016$; OR:0,564; IC: 0,354-0,899) y en la axila ($p=0,048$; OR: 0,631; IC: 0,401-0,996)

Las variables RLM y RNL no alcanzaron significación con la respuesta radiológica, aunque la relación RLM y respuesta radiológica en axila presentó tendencia a la significación en el análisis univariante ($p=0,07$) (tablas 26 y 27) y en el multivariante ($p=0,054$; OR: 0,678; IC: 0,457-1,007).

Variable	Respuesta radiológica axila		
	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Tamaño (medias +/-DE,mm) - 56,0 (+/-28,6) - 53,8 (+/-22,7)	45 (70,3%)	19 (29,7%)	0,320
RLM (medias+/-DE) - 5,34 (+/-1,51) - 6,48 (+/-2,48)	45 (70,3%)	19 (29,7%)	0,07
RNL (medias+/-DE) - 2,14 (+/-0,95) - 1,92 (+/-0,78)	45 (70,3%)	19 (29,7%)	0,872

Tabla 27. Valor predictivo de respuesta radiológica en axila del tamaño tumoral, RLM y RNL

Variable	N=64 (100%)	Respuesta radiológica mama			Respuesta radiológica axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Present. Clin.							
-CLA	62 (96,9%)	42 (67,7%)	20 (32,3%)	0,333	43 (69,9%)	19 (30,6%)	0,350
-inflamatorio	2 (3,1%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)		2 (100,0%)	0 (0,0%)	
BIRADS							
-BIRADS 4	10 (15,6%)	9 (90,0%)	1 (5,0%)	0,114	10 (100,0%)	0 (0,0%)	0,025
-BIRADS 5	54 (84,4%)	35 (64,8%)	19 (35,2%)		35 (64,8%)	19 (35,2%)	
Estadificación							
-EII	20 (31,3%)	16 (80,0%)	4 (20,0%)	0,310	16 (80,0%)	4 (20,0%)	0,391
-EIII	43 (67,2%)	27 (62,8%)	16 (37,2%)		28 (65,1%)	15 (34,9%)	
-EIV	1 (1,6%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)		1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Afect. axilar							
-Positiva	47 (73,4%)	30 (63,8%)	17 (36,2%)	0,103	29 (61,7%)	18 (38,3%)	0,027
-Negativa	13 (20,3%)	12 (92,3%)	1 (7,7%)		13 (100,0%)	0 (0,0%)	
-Sospechosa	4 (6,3%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)		3 (75,0%)	2 (50,0%)	
Fenotipo RNM							
-tipo 1	15 (23,4%)	13 (86,7%)	2 (13,3%)	0,001	12 (80,0%)	3 (20,0%)	0,008
-tipo 2	14 (21,9%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)		11 (78,6%)	3 (21,4%)	
-tipo 3	18 (28,1%)	16 (88,9%)	2 (11,1%)		16 (88,9%)	2 (11,1%)	
-tipo 4	5 (7,8%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)		1 (20,0%)	4 (80,0%)	
-tipo 5	8 (12,5%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0,001	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0,008
-no determ.	4 (6,3%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)		1 (25,0%)	3 (75,0%)	

Tabla 25. Valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables diagnósticas.

5.3.3. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

Las pacientes con tumores grado 3 histológico presentaron una respuesta radiológica en la mama del 77,8% frente al 55,6% de los casos grado 1 ($p=0,585$); si se habla de respuesta axilar, el 66,7% de las mujeres grado 3 consigue respuesta radiológica frente al 55,6% de los tumores grado 1 ($p=0,603$). En los casos con invasión linfovascular presente ($n=13$) se observó que el 38,5% presentaban respuesta radiológica en la mama a diferencia del aquellos con ausencia de invasión, que lograban un 76,5% de respuesta mamaria ($p=0,008$). De la misma manera, se evidenció asociación significativa entre esta variable y la respuesta radiológica axilar ($p=0,005$) (tabla 28).

Entre las variables inmunohistoquímicas, destacar que el valor positivo de Ki67 se asoció (no de forma significativa aunque sí con tendencia) con una mayor tasa de respuesta radiológica en la mama (76,2% en los casos positivos frente al 54,5% en los negativos; $p=0,076$). El subtipo inmunohistoquímico HER2 ($n=5$) consiguió las mayores tasas de respuesta radiológica en la mama (80,0%, $p=0,646$) y en la axila (100,0%, $p=0,352$). Tampoco se evidenció asociación significativa con las respuestas en la expresión de los receptores hormonales.

Variable	N=64 (100%)	Respuesta radiológica mama			Respuesta radiológica axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Grado histol.							
- grado 1	9 (14,1%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,585	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,603
- grado 2	36 (56,3%)	24 (66,7%)	12 (33,3%)		27 (75,0%)	9 (25,0%)	
- grado 3	18 (28,1%)	14 (77,8%)	4 (22,2%)		12 (66,7%)	6 (33,3%)	
-no determ	1 (1,6%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)		1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Tipo histol.							
- CDI NOS	49 (76,6%)	32 (65,3%)	17 (34,7%)	0,546	34 (69,4%)	15 (30,6%)	0,741
- CDIE	7 (10,9%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)		6 (85,7%)	1 (14,3%)	
- Mixto	2 (3,1%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)		1 (50,0%)	1 (50,0%)	
- CLI	6 (9,4%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)		4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Inv. linfovasc.							
- Sí	13 (30,3%)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0,008	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0,005
- No	51 (79,7%)	39 (76,5%)	12 (23,5%)		40 (78,4%)	11 (21,6%)	
RE							
- positivo	50 (78,1%)	34 (68,0%)	16 (32,0%)	0,807	35 (70,0%)	15 (30,0%)	0,918
- negativo	14 (21,9%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)		10 (71,4%)	4 (28,6%)	
RP							
- positivo	42 (65,6%)	27 (64,3%)	15 (35,7%)	0,287	28 (66,7%)	14 (33,3%)	0,378
- negativo	22 (34,4%)	17 (77,3%)	5 (22,7%)		17 (77,3%)	5 (22,7%)	
Ki67							
- positivo	42 (65,6%)	32 (76,2%)	10 (23,8%)	0,076	32 (76,2%)	10 (23,8%)	0,155
- negativo	22 (34,4%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)		13 (59,1%)	9 (40,9%)	
P53							
- positivo	24 (37,5%)	16 (66,7%)	8 (33,3%)	0,781	17 (70,8%)	7 (29,2%)	0,944
- negativo	40 (62,5%)	28 (70,0%)	12 (30,0%)		28 (70,0%)	12 (30,0%)	

Tabla 28. Valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

HER2							
- positivo	22 (34,4%)	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,943	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,787
- negativo	42 (65,6%)	29 (69,0%)	13 (31,0%)		30 (71,4%)	12 (28,6%)	
e-cadherina							
- positivo	51 (79,7%)	34 (66,7%)	17 (33,3%)	0,476	35 (68,6%)	16 (31,4%)	0,559
- negativo	13 (20,3%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)		10 (76,9%)	3 (23,1%)	
Inmunfenot.							
-luminal A	14 (21,9%)	8 (57,1%)	6 (42,9%)	0,646	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,352
-B HER2-	16 (25,0%)	13 (81,3%)	3 (18,8%)		13 (81,3%)	3 (18,8%)	
-B HER2+	17 (26,6%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)		10 (58,8%)	7 (41,2%)	
-HER2+	5 (7,8%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)		5 (100,0%)	0 (0,0%)	
-triple negativo	12 (18,8)	8 (66,7%)	4 (33,3%)		8 (66,7%)	4 (33,3%)	

Tabla 28 (Continuación). Valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

5.3.4. Estudio del valor predictivo de respuesta radiológica en mama y axila del régimen de TSP

Ningún esquema terapéutico consiguió significación estadística con las respuestas radiológicas observadas en mama y axila, como se detalla en la tabla 29.

Variable	N=64 (100%)	Respuesta Rx mama			Respuesta Rx axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
RégimenTSP							
-sin antracicl.	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,241	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,203
-con taxanos	42 (65,6%)	30 (71,4%)	12 (28,6%)		31 (73,8%)	11 (26,2%)	
- trastuzum.	18 (28,1%)	13 (72,2%)	5 (27,8%)		13 (72,2%)	5 (27,8%)	
- hormonot.	3 (4,7%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)		1 (33,3%)	2 (66,7%)	

Tabla 29. Valor predictivo de respuesta radiológica del régimen de TSP.

5.4. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica a la TSP

5.4.1. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables clínico-epidemiológicas

Variable	N=64 (100%)	Respuesta patológica mama			Respuesta patológica axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Menopausia:							
-Sí	32 (50,0%)	23 (71,9%)	9 (28,1%)	0,777	21 (65,6%)	11 (34,4%)	0,449
-No	32 (50,0%)	24 (75,0%)	8 (25,0%)		18 (56,2%)	14 (43,8%)	
Gestaciones:							
-Sí	55 (85,9%)	41 (74,5%)	14 (25,5%)	0,620	34 (61,8%)	21 (38,2%)	0,678
-No	9 (14,1%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)		5 (55,5%)	4 (44,5%)	
Tabaquismo:							
-Sí	20 (31,3%)	10 (50,0%)	10 (50,0%)	0,004	10 (50,0%)	10 (50,0%)	0,578
-No	44 (68,8%)	37 (84,1%)	7 (15,9%)		27 (61,4)	17 (38,6)	
AF:							
-Sí	15 (23,4%)	12 (80,0%)	3 (20,0%)	0,511	9 (60,0%)	6 (40,0%)	0,836
-No	49 (76,6%)	35 (71,4%)	14 (28,6%)		30 (61,2%)	19 (38,8%)	
Lactancia:							
-Sí	37 (57,8%)	30 (81,1%)	7 (18,9%)	0,105	25 (67,6%)	12 (32,4%)	0,168
-No	27 (42,2%)	17 (63,0%)	10 (37,0%)		14 (51,8%)	13 (48,2%)	
THS:	4 (6,3%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,942		1 (25,0%)	0,638
-Sí	60 (93,8%)	44 (73,3%)	16 (26,7%)		3 (75,0%)	23 (38,3%)	
-No					37 (61,6%)		
ACO:							
-Sí	16 (25,0%)	12 (75,0%)	4 (25,0%)	0,870	7 (43,7%)	9 (56,3%)	0,146
-No	48 (75%)	35 (72,9%)	13 (27,1%)		32 (66,7%)	16 (33,3%)	

Tabla 30. Valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables clínico-epidemiológicas.

El consumo de tabaco fue la única variable clínico-epidemiológica que se asoció significativamente con la respuesta patológica en la mama (el 84,1% de los pacientes sin consumo conseguían respuesta frente al 15,9% que no respondían; $p=0,004$) (tabla 30).

5.4.2. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables diagnósticas

No se demostró asociación con significación estadística de la presentación clínica, estadificación tumoral, clasificación BIRADS y afectación axilar con la respuesta patológica en mama y axila (tabla 31).

Variable	Respuesta patológica mama		
	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Tamaño (medias +/-DE,mm) - 54,8 (+/-28,9) - 56,9 (+/-20,4)	47 (73,4%)	17 (26,6%)	0,128
RLM (medias+/-DE) - 5,81 (+/-2,06) - 5,33 (+/-1,38)	47 (73,4%)	17 (26,6%)	0,133
RNL (medias+/-DE) - 1,98 (+/-0,96) - 2,33 (+/-1,14)	47 (73,3%)	17 (26,6%)	0,769

Tabla 32. Valor predictivo de respuesta patológica en mama de tamaño tumoral, RLM y RNL

Se observó que el 100,0% de las mujeres con fenotipo RNM tipo 1 (n=15) conseguían respuesta patológica en la mama ($p=0,022$). En la axila, los fenotipos 1 y 2 lograban los mayores porcentajes de respuesta patológica (73,3% y 78,6%;

p=0,066). Posteriormente, en el análisis multivariante se obtuvo significación estadística entre el fenotipo RNM y la respuesta patológica en la axila (p=0,011; OR: 0,520; IC: 0,315-0,860)

Variable	N=64 (100%)	Respuesta patológica mama			Respuesta patológica axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Present.clin							
-CLA	62 (96,9%)	45 (72,6%)	17 (27,4%)	0,388	38 (61,3%)	24 (38,7%)	0,281
- inflamator.	2 (3,1%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)		2 (100,0%)	0 (0,0%)	
BIRADS							
-BIRADS 4	10 (15,6%)	9 (90,0%)	1 (10,0%)	0,197	6 (60%)	4 (40,0%)	0,839
-BIRADS 5	54 (84,4%)	38 (70,4%)	16 (29,6%)		34 (62,9%)	20 (37,1%)	
Estadific.							
-EII	20 (31,3%)	17 (85,0%)	3 (15,0%)	0,283	14 (70,0%)	6 (30,0%)	0,580
-EIII	43 (67,2%)	29 (67,4%)	14 (32,6%)		26 (60,5%)	17 (39,5%)	
-EIV	1 (1,6%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)		1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Afect. axilar							
-Positiva	47 (73,4%)	33 (70,2%)	14 (29,8%)	0,580	31 (66,0%)	16 (34,0%)	0,146
-Negativa	13 (20,3%)	11 (84,6%)	2 (15,4%)		3 (23,1%)	10 (76,9%)	
-Sospech.	4 (6,3%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)		3 (%)	1 (%)	
Fenot RNM							
-tipo 1	15 (23,4%)	15 (100,0%)	0 (0,0%)	0,022	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0,066
-tipo 2	14 (21,9%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)		11 (78,6%)	3 (21,4%)	
-tipo 3	18 (28,1%)	13 (72,2%)	5 (27,8%)		12 (66,7%)	6 (33,3)	
-tipo 4	5 (7,8%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)		1 (20,0%)	4 (80,0%)	
-tipo 5	8 (12,5%)	6 (75,0%)	2 (25,0%)		3 (37,5%)	5 (62,5%)	
-no deter	4 (6,3%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)		2 (50,0%)	2 (50,0%)	

Tabla 31. Valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables diagnósticas

Respecto al tamaño tumoral y las ratios leucocitarias tampoco se demostró relación con la respuesta patológica de manera significativa (tablas 32 y 33)

Variable	Respuesta patológica axila		
	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Tamaño (medias +/-DE,mm)			
- 57,5 (+/-30,8)	39 (60,9%)		0,320
- 57,7 (+/-23,8)		25 (39,1%)	
RLM (medias+/-DE)			
- 5,59 (+/-1,44)	39 (60,9%)		0,293
- 7,73 (+/-2,50)		25 (39,1%)	
RNL (medias+/-DE)			
- 2,22 (+/-1,06)	39 (60,9%)		0,326
- 2,02 (+/-0,70)		25 (39,1%)	

Tabla 33. Valor predictivo de respuesta patológica en axila de tamaño tumoral, RLM y RNL

5.4.3. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

Los tumores con grado histológico 3 alcanzaron respuesta patológica en mama en el 88,9%; mientras que los casos con grado 1 conseguían respuesta en el 55,6% (p=0,228). A nivel axilar también se observó diferencia de respuesta según el grado, aunque con porcentajes más ajustados y sin alcanzar significación estadística (p=0,801) (tabla 34). En la regresión logística se demostró asociación entre la respuesta patológica en la mama y el grado histológico (p=0,045; OR: 2,82; IC: 1,022-7,816)

Las pacientes con tumores RE- lograban mayores tasas de respuesta patológica en comparación con los casos RE+ (85,7% frente a 70,0%, $p=0,239$). Resultados similares, y con tendencia a la significación estadística, presentaron las pacientes con RP- (86,4 vs. 66,7% % de respuesta patológica en la mama; $p=0,09$).

La misma significación se obtuvo al estudiar el inmunofenotipo tumoral. Todos los casos HER2+ de la muestra ($n=5$) consiguieron respuesta patológica en la mama ($p=0,09$) y el 80,0% de ellos en la axila ($p=0,962$)

Variable	N=64 (100%)	Respuesta patológica mama			Respuesta patológica axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Grado histol.							
- grado 1	9 (14,1%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,228	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,801
- grado 2	36 (56,3%)	25 (69,4%)	11 (30,6%)		22 (61,1%)	14 (38,9%)	
- grado 3	18 (28,1%)	16 (88,9%)	2 (11,1%)		12 (66,7%)	6 (33,3%)	
-no determ	1 (1,6%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)		1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Tipo histol.							
- CDI NOS	49 (76,6%)	36 (73,5%)	13 (26,5%)	0,831	29 (59,2%)	20 (40,8%)	0,833
- CDIE	7 (10,9%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)		4 (57,1%)	3 (42,9%)	
- Mixto	2 (3,1%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)		1 (50,0%)	1 (50,0%)	
- CLI	6 (9,4%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)		4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Inv. linfovasc							
- Sí	13 (30,3%)	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,700	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,836
- No	51 (79,7%)	38 (74,5%)	13 (25,5%)	31 (60,8%)	20 (39,2%)		
RE							
- positivo	50 (78,1%)	35 (70,0%)	15 (30,0%)	0,239	32 (64,0%)	18 (36%)	0,836
- negativo	14 (21,9%)	12 (85,7%)	2 (14,3%)	9 (64,3%)	5 (35,7%)		

Tabla 34. Valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables patológicas e inmunohistoquímicas

RP							
- positivo	42 (65,6%)	28 (66,7%)	14 (33,3%)	0,090	27 (64,3%)	15 (35,7%)	0,954
- negativo	22 (34,4%)	19 (86,4%)	3 (13,6%)		15 (68,2%)	7 (31,8%)	
Ki67							
- positivo	42 (65,6%)	33 (78,6%)	9 (21,4%)	0,199	26 (61,9%)	16 (30,1%)	0,920
- negativo	22 (34,4%)	14 (63,6)	8 (36,4%)		14 (63,6%)	8 (36,4%)	
P53							
- positivo	24 (37,5%)	18 (75,0%)	6 (25,0%)	0,826	16 (66,7%)	8 (33,3%)	0,489
- negativo	40 (62,5%)	29 (72,5%)	11 (27,5)		25 (62,5%)	15 (37,5%)	
HER2							
- positivo	22 (34,4%)	16 (72,7%)	6 (27,3%)	0,926	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,628
- negativo	42 (65,6%)	31 (73,8%)	11 (26,2%)		25 (59,5%)	17 (40,5%)	
e-cadherina							
- positivo	51 (79,7%)	37 (72,5%)	14 (27,5%)	0,750	31 (60,8%)	20 (39,2%)	0,669
- negativo	13 (20,3%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)		9 (69,2%)	4 (30,8%)	
Inmunofent.							
-luminal A	14 (21,9%)	8 (57,1%)	6 (42,9%)		9 (64,2%)	5 (35,8%)	
-B HER2-	16 (25,0%)	15 (93,8%)	1 (6,2%)	0,090	11 (68,8%)	5 (31,2%)	0,962
-B HER2+	17 (26,6%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)		11 (64,7%)	6 (35,3%)	
-HER2+	5 (7,8%)	5 (100,0%)	0 (0,0%)		4 (80,0%)	1 (20,0%)	
-triple negativo	12 (18,8)	8 (66,7%)	4 (33,3%)		7 (58,3)	5 (41,7%)	

Tabla 34 (Continuación). Valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila de las variables patológicas e inmunohistoquímicas.

5.4.4. Estudio del valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila del régimen de TSP

No se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre los esquemas terapéuticos y la respuesta patológica observada (tabla 35)

Variable	N=64 (100%)	Respuesta patológica mama			Respuesta patológica axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
RégimenTSP							
-sin antracicli	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)		0 (0,0%)	1 (100,0%)	
-con taxanos	42 (65,6%)	31 (73,8%)	11 (26,2%)		25 (59,5%)	17 (40,5%)	
-con trastuz.	18 (28,1%)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0,390	13 (72,2%)	5 (27,8%)	0,424
- hormonoter	3 (4,7%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)		2 (66,7%)	1 (33,3%)	

Tabla 35. Valor predictivo de respuesta patológica en mama y axila del régimen de TSP.

5.5. Determinación de la correlación entre las respuestas clínica, radiológica y patológica a la TSP

El 90,5% de las mujeres que obtuvieron respuesta clínica consiguieron respuesta patológica en la mama frente al 40,9% observado en los casos sin respuesta clínica ($p=0,001$). Y el 88,1% de las pacientes que alcanzaron respuesta clínica presentaron respuesta radiológica frente al 31,8% de los casos sin respuesta clínica ($p=0,001$) (tabla 36).

Si comparamos las respuestas radiológicas y patológicas observadas en la mama, el 88,6% de los casos que lograban respuesta radiológica conseguían respuesta patológica mientras que sólo el 40% de aquellos sin respuesta radiológica conseguían respuesta patológica ($p=0,001$). Sin alcanzar significación, la tendencia observada en la mama también apareció a nivel axilar y las pacientes con respuesta radiológica presentaban mayor respuesta patológica que aquellas sin respuesta (73,3% frente al 26,7%; $p=0,057$)

Variable	N=64 (100%)	Respuesta patológica mama			Respuesta patológica axila		
		Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p	Respuesta n (%)	No respuesta n (%)	Valor p
Resp.Clinica							
- respuesta	42 (65,6%)	38 (90,5%)	4 (9,5%)	0,001			
-no respuest	22 (34,4%)	9 (40,9%)	13 (59,1%)				
R.Rx mama							
-respuesta	44 (68,8%)	39 (88,6%)	5 (11,4%)	0,001			
-no respuesta	20 (31,2%)	8 (40,0%)	12 (60,0%)				
R.Rx axila							
- respuesta	45 (70,3%)				33 (73,3%)	12 (26,7%)	0,057
-no respuesta	19 (29,7%)				9 (47,4%)	10 (52,6%)	

Tabla 36. Correlación entre las respuesta clínica y radiológica con patológica.

DISCUSIÓN

6.1. Evaluación de la respuesta a la TSP en el cáncer de mama

La respuesta a la TSP puede ser evaluada mediante criterios clínicos, radiológicos y patológicos. Son múltiples los estudios que defienden la superioridad de la RNM frente a la evaluación física y otras pruebas complementarias como la mamografía y la ecografía mamaria (203-205). Incluso un reciente meta-análisis sobre 958 pacientes así lo confirma (160). Los criterios RECIST (71) (respuesta completa; respuesta parcial; enfermedad estable; progresión de la enfermedad) y los propuestos por la UICC (76) (no respuesta; respuesta parcial menor; respuesta parcial mayor; respuesta completa) han sido ampliamente aceptados y utilizados para clasificar la respuesta tumoral (206,207). En nuestra serie se utilizó la siguiente clasificación para evaluar la respuesta clínica mediante exploración física y que ha sido utilizada en diferentes trabajos (67-208): estabilidad (cuando no se aprecian cambios); progresión (si se observa aumento del tamaño); respuesta parcial (cuando se evidencia disminución del tamaño en la palpación); y respuesta completa (si no se identifica tumor) y los criterios de la UICC para evaluar la respuesta radiológica (mediante RNM).

Se calcula que el 60-90% de las pacientes consiguen una respuesta clínica a la TSP (209) y se han descrito tasas de correlación con la respuesta patológica completa de hasta el 0.68 (68,69). La respuesta clínica observada en el estudio fue del 65,6% y se obtuvo una correlación entre la respuesta clínica y la patológica de 0,89. Esta correlación podría explicarse al considerar en el análisis como respuesta clínica no sólo los casos catalogados como respuesta clínica completa sino también aquellos con respuesta parcial. Por otro lado, la respuesta radiológica fue del 68,8% y la correlación con la respuesta patológica fue de 0,94, que se asemeja a lo

publicado en la literatura (correlación entre respuesta por RNM y respuesta patológica de 0,75-0,98 (72,73)).

La obtención de RPc es indicativo de un tratamiento neoadyuvante exitoso y se ha relacionado con un aumento de la SLE (210). En la serie se utilizó el sistema de Miller y Payne y se obtuvo RPc en el 23,5% de los casos (15 pacientes), dentro de las tasas de 3-30% descritas en la literatura (66). Para el análisis de los datos, se consideró como “respuesta” los grados 3, 4 y 5 y como “sin respuesta” los grados 1 y 2, al igual que otros grupos (211,212).

La falta de homogeneidad ante los diferentes sistemas de evaluación de la respuesta a la TSP y la variabilidad dependiente del sujeto, incluso considerando el mismo sistema de evaluación, contribuyen a la dificultad de establecer unos criterios clínicos y radiológicos de respuesta que se correlacionen con la respuesta patológica.

6.2. Valor predictivos de respuesta del tamaño tumoral

La variable tamaño tumoral en el estudio no se relaciona de forma significativa con ninguna de las respuestas a TSP (respuesta clínica: $p=0,105$; radiológica en mama: $p=0,549$; radiológica en axila: $p=0,320$; patológica en mama: $p=0,128$; patológica en axila: $p=0,320$) y guarda relación con la dudosa asociación entre el tamaño tumoral y respuesta a TSP establecida en la literatura. Existen estudios, como el de Bonadonna et al., que muestra una relación inversa, de manera que en tumores <2 cm se alcanzaba una respuesta completa del 50%; entre 2-4 cm la respuesta era del 38%; y sólo del 18% si el tamaño era mayor de 5 cm (213). Otros establecen que tumores de gran tamaño y N2 positivos son los que menos RPc consiguen al ser comparados con tumores en estadios iniciales (214,215). Por otro

lado, también se han publicado estudios que establecen una mayor RPc en los tumores >3 cm (216, 217).

6.3. Valor predictivo de respuesta de las RLM y RNL

Múltiples trabajos sostienen una fuerte asociación entre la inflamación y el desarrollo de cáncer, a través de la producción de radicales libres y su papel en la oncogénesis. Se ha visto que el recuento sanguíneo de las células de la serie blanca antes del inicio de TSP (neutrófilos, linfocitos y monocitos) presenta valor pronóstico en diferentes tipos de cánceres. Así, el aumento de neutrófilos se asocia a baja supervivencia (218), mientras que un recuento bajo de linfocitos predice una disminución en la supervivencia (219). La RNL pre-tratamiento es un indicador de inflamación sistémica y su elevación en pacientes con cáncer de mama es un factor independiente de mal pronóstico y baja supervivencia (220,221). Por otro lado una RLM pre-tratamiento elevada se asocia a una mejor supervivencia en algunos tumores, como el linfoma de Hodgkin (222) y recientemente también se ha descrito en el cáncer de mama, poniendo de manifiesto su posible capacidad para predecir respuesta favorable y buen pronóstico (223).

El valor pronóstico de las RNL y RLM de nuestro estudio no se estableció debido a que no fue posible determinar la SG ni SLE ante escaso periodo de seguimiento. Sin embargo sí se estudió su relación con la obtención de respuesta a la TSP. En la variable RNL no se demostró relación significativa con ninguna de las respuestas, al igual que Karaburt el al. (224) que fue incapaz de demostrar relación entre RNL y RPc. Tampoco se pudo establecer dicha asociación en el meta-análisis de Templeton et al. publicado en 2014 (225). Recientemente, Asano et al, (226) establece en su estudio retrospectivo sobre 177 pacientes que el valor bajo de RLN

(<3,0) se relaciona con una mayor RPc ($p<0,001$) y se observa con mayor frecuencia en los tumores triple negativo en comparación con el valor de RLN ≥ 3 ($p<0,001$) (182??). Entre las limitaciones de nuestro estudio, hay que destacar el tamaño muestral reducido ($N=64$), en el que sólo el 18,8% eran subtipo triple negativo comparado con el 34,5% de Asano et al. La RLM sí alcanzó tendencia a la significación en el análisis univariante con la respuesta radiológica en axila ($p=0,07$) y en el estudio multivariante se obtuvo unos resultados interesantes aunque sin alcanzar significación ($p=0,054$; OR: 0,678; IC: 0,457-1,007) lo que sugiere, como propone Zhang et al. (223) cierta capacidad de predecir respuesta favorable a la TSP, en nuestro caso en enfermedad axilar.

6.4. Valor predictivo de respuesta del fenotipo RNM

El análisis de determinadas características y comportamiento de los tejidos a través del uso de contraste (contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging, CE-MRI) y estudio de la secuencia de difusión (diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging, DW-MRI), ha supuesto un gran avance en el estudio de la respuesta tumoral tras TSP en el cáncer de mama (227-229). En 2012 se publicó un meta-análisis con la finalidad de evaluar la capacidad de la DW-MRI y la CE-MRI en predecir respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. Tras analizar 1932 casos repartidos entre 34 estudios, los autores concluyeron que la DW-MRI posee alta sensibilidad y la CE-MRI alta especificidad en predecir respuesta patológica, de manera que el uso combinado de ambas modalidades puede ser una herramienta válida para monitorizar la respuesta a lo largo del tratamiento sistémico (230).

Sin necesidad de realizar RNM de forma seriada durante el transcurso de la neoadyuvancia, se publicó en 2001 un interesante trabajo retrospectivo que relaciona el fenotipo del tumor o forma de presentación por imagen en la RNM inicial con la respuesta a la neoadyuvancia (231). Establece una clasificación del cáncer en la RNM en 5 categorías (figura 11): masa única bien definida (tipo 1); masa bien definida pero polilobulada (2); área realzada nodular (3); área realzada sin nodularidad (4); y crecimiento espiculado (5). 33 pacientes fueron tratadas con doxorubicina y ciclofosfamida. Se les realizó RNM antes y al finalizar el tratamiento. La respuesta se evaluó midiendo los cambios en el diámetro mayor de la lesión y teniendo en cuenta los criterios de respuesta parcial y respuesta completa de la OMS (232). La proporción de respuesta parcial o completa fue del 77% , 37,5%, 20%, 0% y 25% para los fenotipos 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente ($p < 0.015$). El mismo grupo publicó en 2013 los resultados de un estudio multicéntrico (I-SPY TRIAL) que incluía 174 casos de tumores con tamaño $> 4\text{cm}$ (233). La respuesta al tratamiento resultó diferente según el fenotipo tumoral en la RNM, de manera que los fenotipos bien definidos conseguían una mayor reducción clínica significativa que los tipos mal definidos (91% vs. 72%; $p = 0.037$). Price et al. (282) también establece mayor respuesta a la TSP en los fenotipos bien definidos.

La respuesta clínica observada en la serie fue del 93,3%, 71,4%, 83,3, 20% y 25% para los fenotipos 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente ($p = 0,001$). La respuesta patológica en la mama fue del 100% en el fenotipo 1; 71,4% en el tipo 2; 72,2% en el tipo 3; 40,0% en tipo 4 y 75,0% en tipo 5 ($p = 0,022$).

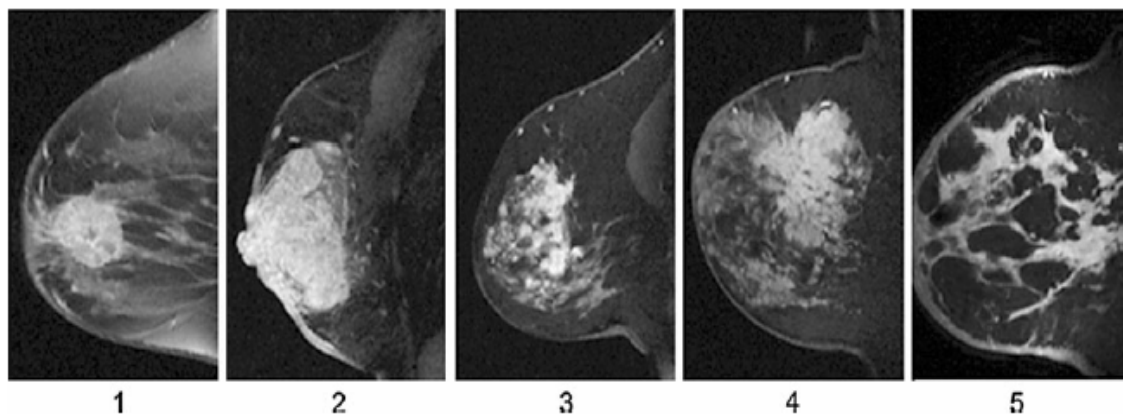


Figura 11. Ejemplos de los fenotipos clasificados por RNM. 1: masa única definida; 2: masa polilobulada definida; 3: área nodular; 4: área no nodular; 5: crecimiento espiculado.

En relación al resto de las respuestas, se han obtenido resultados similares y con significación estadística. En el análisis multivariante la variable fenotipo RNM también alcanzó significación en todas las respuestas salvo en la respuesta patológica en la mama (respuesta clínica: $p=0,001$; OR:0,41; IC:0,241-0,70; respuesta patológica en mama: $p=0,05$; respuesta patológica en la axila: $p=0,011$; OR 0,520; IC: 0,315-0,860; respuesta radiológica en la mama: $p=0,016$; OR: 0,564; IC: 0,354-0,899; respuesta radiológica en axila: $p=0,048$; OR: 0,631; IC:0,401-0,996). Por tanto, y de acuerdo a los descrito en la literatura, podríamos decir que el fenotipo RNM tiene capacidad predictiva de respuesta a la TSP.

6.5. Valor predictivo de respuesta del grado y tipo histológico

Existen estudios retrospectivos de neoadyuvancia con antraciclinas que demuestran una menor respuesta tumoral en la variedad CLI cuando se comparan con los CDI (RPC del 3% frente al 15% respectivamente; $p<0,001$). Aunque la mayoría de los casos de CDI eran RE+ (92% frente 62% en los CLI; $p<0,001$) y de bajo grado de diferenciación (16% de G3 en CDI vs. 56% en CLI; $p<0,001$), las

diferencias en la RPc se mantenían en el análisis multivariable, sugiriendo que el CLI es un factor predictor de escasa RPc a la TSP (112) . Otro trabajo sobre 450 pacientes tratados de forma primaria con quimioterapia, concluyó que la variedad CLI era un predictor independiente de pobre respuesta ($p < 0,02$) y por tanto escaso número de cirugías conservadoras, llegando incluso a cuestionar el uso de TSP en los pacientes con tipo histológico CLI (235) . El CLI en nuestra serie suponía el 9,4% de los casos ($n=6$), y obtuvo el mismo porcentaje en todas las respuestas (66,7%) sin significación estadística frente a la mayor respuesta observada en las pacientes con tumores CDI, diferenciando CDI tipo NOS y CDIE. El análisis de la variedad CDI dividida en 2, y el tamaño reducido de la muestra podrían influir en la significación observada.

Algunos trabajos sostienen que los tumores con alto grado nuclear y pobre diferenciación son más sensibles y por tanto obtienen mayor respuesta al tratamiento primario en comparación con aquellos bien diferenciados y con bajo grado nuclear (236-237) . Y otros, sin embargo, son incapaces de demostrar asociación significativa entre estas características histopatológicas y la respuesta al tratamiento (238-239). En el análisis univariante, el grado 3 histológico conseguía un respuesta patológica del 88,9% frente al 55,6% del grado 1 ($p=0,228$) pero no alcanzó asociación estadísticamente significativa con ninguna de las respuestas. Sin embargo, en el multivariante obtuvo significación con la respuesta patológica en la mama ($p=0,045$; OR:2,826; IC:1,022-7,816) por lo que se podría destacar su potencial valor predictivo de respuesta a la TSP.

6.6. Valor predictivo de respuesta de los receptores hormonales

La determinación del estado de los receptores hormonales (RE y RP) se considera indispensable para el manejo clínico del cáncer de mama invasivo y proporciona información acerca de la sensibilidad del tumor al tratamiento hormonal. Además se ha demostrado el valor predictivo de respuesta de su expresión cuantitativa, de manera que niveles altos de RE se relacionan con una mayor respuesta a hormonoterapia en términos de SG y SLE (136, 240, 241).

Respecto al valor predictivo de respuesta en TSP, múltiples estudios demuestran que las pacientes con tumores RE- obtienen una mayor tasa de RPC que los tumores RE+ (21-33% frente al 7-8% respectivamente) (242, 91, 243). Los resultados descritos en la literatura respecto al valor predictivo de los RP muestran resultados equiparables a los obtenidos con los RE. Prueba de ello es el trabajo de Daidone et al. (244), observando una mayor respuesta tumoral en los casos PR- frente a los PR+ (86% vs. 68%, $p < 0,05$).

La mayoría de las pacientes con tumores RE- de nuestro estudio ($n=14$) alcanzaron, con tendencia a la significación, mayor respuesta clínica que aquellas RE+ (85,7% frente a 60,0% respectivamente; $p=0,073$). Resultados similares, y con significación estadística, se observaron con los RP, de manera que los casos RP- ($n=22$) conseguían un 86,4% de respuesta clínica frente al 54,8% de los tumores RP+ ($p=0,011$).

En las respuestas radiológica y patológica en la mama, se mantuvo la tendencia anterior aunque las diferencias fueron menores tanto para RE como para RP y no se alcanzó significación. Incluso se observó una discreta mayor respuesta en axila (radiológica y patológica) en los casos con receptores positivos frente a los

negativos, también sin significación. El análisis multivariante no demostró asociación significativa.

Como justificaciones a los resultados observados tenemos por un lado el tamaño muestral limitado, y por otro la posible influencia de considerar el 10% de células tumorales teñidas como punto de corte entre positividad y negatividad, de manera que se consideraron como negativos aquellos tumores que sí presentaban positividad aunque <10%. Según las recomendaciones de la ASCO de 2010 ⁽²⁴⁵⁾ se establece un mínimo de 1% de células tumorales teñidas para considerar RE y/o RP positivos. Sin embargo, la gran mayoría de los grupos consideran positivos aquellos valores de expresión de receptores superiores al 10%. Ésta preferencia por la positividad cuantitativa frente a la cualitativa viene respaldada por la revisión de Brouckaert et al de 2012 ⁽²⁴⁶⁾ donde se concluye que los pacientes tratados con terapia hormonal y niveles elevados de expresión de receptores se asociaban con un mejor pronóstico que aquellos con expresión disminuida. Establece una correlación directa entre la probabilidad de respuesta al tratamiento hormonal adyuvante y neoadyuvante y el nivel de expresión de RE, siendo menor el beneficio con el aumento de la expresión de receptores.

Así pues, la evidencia descrita considera los tumores de mama con receptores hormonales negativos más susceptibles de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante que los tumores con receptores positivos.

No hay duda del valor de los receptores hormonales como factor predictivo de respuesta a la hormonoterapia en el cáncer de mama metastásico. La ausencia de RE es indicativo de disminución de respuesta al tratamiento hormonal en enfermedad diseminada y en neoadyuvancia.

6.7. Valor predictivo de respuesta del receptor HER2

Aproximadamente, en el 15-30% de los cánceres de mama se produce sobreexpresión del receptor HER-2, lo cual se asocia con un comportamiento más agresivo y disminución de la supervivencia global (245,247). De la misma forma que con los receptores hormonales, el estado del HER2 debe ser determinado en todos los casos de cáncer de mama invasivo (inicial y en recidivas) (44).

Se ha investigado su utilidad como valor predictivo de respuesta al tratamiento con quimioterapia, hormonas y sobre todo fármacos antiHER2 y algunos demuestran una asociación entre sobreexpresión del HER2 y mayor respuesta al esquema neoadyuvante CMF, así como mayor beneficio de los regímenes con antraciclinas (248,249). Petit et al evaluó a 64 pacientes HER2+ y sometidas a TSP con esquema FEC con dos dosis diferentes de epirubicina (50 y 100 mg/m²). Aquellas pacientes sometidas a bajas dosis de epirubicina obtuvieron baja respuesta; con altas dosis y HER2-, la respuesta fue intermedia; y finalmente, altas dosis de epirubicina en los casos HER2+ obtuvo la mayor respuesta (250). Sin embargo, en un estudio posterior del mismo grupo, el estado del HER2 no se consiguió relacionar con la respuesta clínica, radiológica ni patológica tras tratamiento sistémico primario con FEC y altas dosis de epirubicina (251)

Más evidentes y consistentes son los resultados obtenidos del tratamiento con anticuerpos monoclonales con actividad antiHER2, demostrándose que el uso de trastuzumab adyuvante junto con quimioterapia, mejora la SLE y SG en pacientes HER2+(252). Buzdar et al. (108) randomizó 42 pacientes con cáncer de mama HER2+ en dos grupos, uno tratado de forma primaria con paclitaxel seguido de FEC y el otro además junto con trastuzumab de forma simultánea. La RPc fue del 67% en el grupo

tratado con trastuzumab frente al 25% con quimioterapia solamente ($p < 0,02$). Al igual que el trabajo de Buzdar, se han publicado numerosas series que consiguen una mayor RPc tumoral (entre el 26-40%) cuando se administra trastuzumab neoadyuvante en los tumores HER2+ (ver “3.3. Esquemas terapéuticos neoadyuvantes en cáncer de mama”, tabla 6).

En nuestra serie, el receptor HER2 resultó positivo en el 34,4% de las pacientes ($n=22$), principalmente en el subtipo luminal B HER2+ ($n=17$). El esquema de TSP con trastuzumab se administró en 18 mujeres (en 5 casos no se pautó por cardiopatía). La tasa de respuesta observada en las pacientes HER2+ no obtuvo diferencias significativas con aquellos HER2- en ninguna de las respuestas clínica, radiológica ni patológica. Resultados debidos en parte a la muestra reducida y a la pérdida de respuesta esperable en las pacientes cardiópatas.

6.8. Valor predictivo del índice de proliferación Ki67

El valor de Ki67 como factor pronóstico ha sido demostrado en la literatura (94, 95). Sin embargo su aceptación como factor predictivo de respuesta a TSP resulta más controvertido.

Yerushalmi et al. (255) publicó una interesante revisión en *Lancet Oncology* con la finalidad de evaluar el valor pronóstico y predictivo de Ki67. Se incluyeron 14 estudios sobre TSP, 7 de ellos con muestras superiores a 100 casos (tabla 37). 7 estudios de tratamiento con quimioterapia demostraron que Ki67 era factor predictivo de respuesta, tanto clínica como patológica. En 4 de ellos, Ki67 resultó ser un marcador predictivo independiente en el análisis multivariante. El estudio de Petit et al (251) es ambiguo, puesto que obtiene asociación significativa con respuesta clínica

completa pero no con respuesta patológica (RPc). Otro trabajo de 342 casos, demostró que niveles elevados de Ki67 se asociaba tanto a respuesta clínica ($p=0,013$) como patológica ($p=0,02$). Sin embargo, los autores no realizaron análisis multivariante para poder considerarlo como factor predictivo independiente ⁽²⁵⁶⁾. En 2 de los estudios de quimioterapia neoadyuvante no observaron correlación entre Ki67 y respuesta ^(257,258). Los trabajos revisados no plantearon si los niveles de Ki67 podrían predecir beneficio de un fármaco o régimen específico. Respecto a la neoadyuvancia con tratamiento hormonal, los estudios incluidos ^(221,222) no consiguieron establecer relación entre Ki67 y respuesta al tratamiento, aunque en el análisis univariante se demostró una tendencia hacia mejor respuesta en los tumores con Ki67 elevado ($p=0,08$) ⁽²²²⁾.

Más recientemente, Denkert et al. ⁽²²⁹⁾ tras analizar 1166 pacientes sometidas a TSP incluidas en el ensayo alemán GeparTrio demostró el valor predictivo de Ki67 y defiende la interpretación y uso del marcador como variable continua, estableciendo 3 grupos con diferentes resultados: a) Ki67 $\leq 15\%$ (RPc 4,2%); b) Ki67 15,1-35% (RPc 12,8%); y c) Ki67 $>35\%$ (RPc 29%) ($p < 0.0005$).

Estudio	N	Regimen TSP	Punto corte Ki67(%)	N con bajo Ki67 (%)	Resultado	Resultados
Penault-Llorca (256)	342	Varios	1	19	Respuesta clínica, RPc	Alto Ki67 asociado con ambas respuestas clínica ($p=0,002$) y patológica ($p=0,013$)
Jones (261)	175	Antraciclina ó CMF	No punto de corte	No disponible	Respuesta clínica, RPc	No asociación significativa con RC en univariable. Alto Ki67 se asocia con RPc, aunque no resulta significativo en multivariable

Bottini (257)	157	Varios	3 subgrupos: ≤10; 11-29; ≥30	32	Respuesta clínica y RCc	No diferencias en ninguna respuesta por Ki67
Mac-Grogan (267)	127	EVM seguido de MTV	40	79	RCc y RPc	MIB-1 se asocia con RCc y RPc (p=0,009). Multivariable: MIB-1 es factor predictivo independiente de RCc y RPc (p=0,007)
Petit (174)	99	FEC	20	Media: 19 (rango 1-90)	RCc y RPc	23% de RPc para alto Ki67 vs. 4% para casos bajo Ki67. Univariable: Ki67 factor predictivo para RCc (p=0,002) y RPc (p=0,01). Multivariable: Ki67 identificado como factor predictivo independiente de RCc (p=0,003) pero no RPc (p=0,49)
Bozzetti (178)	81	Antraciclina	20	57	Respuesta clínica y radiológica	Univariable: alto Ki67 es predictivo de respuesta (p=0,033). Multivariable: Ki67 resulto ser la única variable predictiva
Pohl (262)	62	CMF o epirubicina y docetaxel	No punto de corte	No disponible	Ki67 score	% de Ki67 en células tumorales fue significativamente mayor en pacientes con RPc que sin ella (p=0,02)
Faneyte (263)	53	CEF	20	60	RCc, RPc	Univariable: tumores con alto Ki67 obtienen mayor respuesta clínica (p=0,03); no asociación con RPc. Multivariable: solo Ki67 se demostró independiente con asociación a respuesta (p=0,04)
Colleoni (264)	399	CMF + tamoxifeno vs. epirubicina	20	31	RPc	Univariable: Ki67 se asocia a RPc (p<0,0001). Multivariable: Ki 67 no significativo
Von Minckwitz (265)	196	Doxorrubicina y docetaxel con /sin tamoxifeno	3 subgrupos: 0-15; 16-30; ≥30	38	RPc	Casos con bajo Ki67 presentan mejor respuesta cuando se tratan con tamoxifeno que los casos con alto Ki67
Miller (259)	63	letrozol	No disponible	No disponible	Nivel de Ki67 pre-tratamiento	No diferencias significativas entre respondedores y no respondedores
Chang (260)	43	Tamoxifeno	No punto de corte	No disponible	Score de Ki67	Univariable: tendencia hacia diferencia entre respondedores y no respondedores (p=0,08); multivariable: Ki67 no se asocia

						con respuesta
Estevez (258)	36	Doceta-xel	20	64	Score de Ki67	Diferencia entre respondedores y no, no significativa (p=0,814)
Asser-sohn (266)	106	Tamoxife-no ó quimio terapia	No punto de corte	No disponible	RCc	Los respondedores tenían mayor nivel de Ki67 que los no respondedores

Tabla 37. Estudios sobre valor predictivo de Ki67 en neoadyuvancia. RCc: respuesta clínica completa; RPc: respuesta patológica completa; EVM: epirubicina, vincristina, metotrexate; MTV: mitomicina, thiotepa, vincristina; CEF: ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracilo; CMF: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo

El valor positivo de Ki67 en el estudio (Ki67>20%) se obtuvo en el 65,6% de las pacientes. Los casos Ki67 positivos consiguieron un 76,2% de respuesta clínica frente al 45,5% de los negativos (p=0,014). Aunque no se alcanzó significación en el análisis multivariante. También se observó un mayor porcentaje de respuesta radiológica en la mama en los tumores Ki67 positivos sin alcanzar significación aunque sí tendencia (76,2% frente 54,5%; p=0,076). Sin embargo, las diferencias registradas en la respuesta radiológica en axila y en las patológicas no alcanzaron significación. Estos resultados, a pesar de las limitaciones del trabajo podrían equiparse a los obtenidos por algunos grupos, como Petit et al., que consiguen respuesta clínica significativa pero no patológica.

6.9. Valor predictivo de la proteína p53

La mutación del gen TP53 es la que con más frecuencia se produce en el desarrollo del cáncer en el ser humano, llegando a observarse hasta en el 50% de los diferentes cánceres (54). La evidencia científica ha demostrado que juega un papel importante en la activación de los mecanismos de apoptosis como respuesta a la acción de los agentes citotóxicos (268,269).

La utilidad de la proteína p53 como factor predictivo de respuesta a neoadyuvancia en el cáncer de mama resulta controvertido y los hallazgos hasta la fecha muestran resultados dispares. Algunos trabajos (270,271) han encontrado una mejor respuesta al tratamiento en los pacientes con mutaciones del gen TP53 frente a aquellos con gen normal (272). Otros sin embargo, sostienen conclusiones diferentes (273,274). En 2012 se publicó un interesante metaanálisis (275) acerca del valor del gen TP53 y su capacidad de predecir respuesta a la terapia sistémica primaria. Se incluyó un total de 26 estudios englobando 3476 pacientes (tabla 38). Utilizaron las definiciones de “TP53” y “respuesta a quimioterapia” propuestas por Pakos et al (276): el término “TP53” se utilizó para referirse al gen; “TP53” para la expresión de la proteína p53; y “TP53 status” cuando se refiere tanto al gen como a la proteína, de manera que TP53 status positivo significa que el paciente presenta sobreexpresión de la proteína TP53 y/o mutaciones del gen TP53. La respuesta se definió como respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), respuesta objetiva (RO = RC + RP), y respuesta objetiva total (RO total = RO clínica + RO patológica). Como “no respuesta” fue definida la situación de enfermedad estable (EE) o progresión de enfermedad (PE), de acuerdo a los criterios RECIST. En 21 estudios se utilizaron métodos inmunohistoquímicos; 8 realizaron estudio genético; 2 estudios utilizaron ambos métodos; y 1 estudio empleó tres métodos (secuenciación genética, IHQ y electroforesis)

Las conclusión que se extrajo fue que el “TP53 status” positivo se asoció de forma significativa con una mejor respuesta a TSP (RO total: RR=1,20; IC=1,09-1,33; $p<0,001$; RO patológica: RR=1,37; IC=1,20-1,57; $p<0,001$; RC patológica: RR=1,45; IC=1,25-1,68; $p<0,001$). En el análisis de subgrupos considerando las

diferentes métodos de determinación del “TP53 status” (mediante proteína y detección genética), se determinó asociación significativa del valor positivo del TP53 status tanto con la RO clínica ($p < 0,001$) como RO total ($p < 0,001$) en los estudios con determinación genética del TP53. En los trabajos que emplearon la inmunohistoquímica, se demostró asociación con RO clínica ($p = 0,032$) pero no con RO total ($p = 0,310$).

Autor	Año	Nº casos	tratamiento	Estudio “TP53 status”	respuesta
Makris et al.(277)	1997	80	Mitoxantrona, metotrexate y tamoxifeno	IHQ	Clínica
Kandioler-Eckersberger et al.(270)	2000	67	FEC o paclitaxel	PCR e IHQ	Clínica
Geisler et al. (278)	2001	90	doxorubicina	IHQ	Clínica
Schneider et al(279)	2001	52	FAC ó CMF	IHQ	Clínica
Aas et al.(272)	2003	90	doxorubicina	IHQ	Clínica
Anelli et al.(271)	2003	73	AT	IHQ	Clínica
Bonnefoi et al.(280)	2003	179	FEC+gemcitabina	IHQ	Clínica
Martin-Richard et al.(283)	2003	38	FAC ó FEC	IHQ	Clínica
Geisler et al (281)	2003	35	FUMI	IHQ	Clínica
Mathieu et al (236)	2004	129	AVCM ó FEC	IHQ	Patológica
Deissler et al.(282)	2004	50	Antraciclina/taxano	FASAY	Clínica
Kim et al. (284)	2005	63	docetaxel	IHQ	Patológica
Learn et al. (285)	2005	121	AC	IHQ	Patológica
Bertheau et al.(286)	2007	80	EC	FASAY	Patológica

Tiezzi et al.(287)	2007	60	CMF ó FEC	IHQ	Clínica
Keam et al.(288)	2007	145	Docetaxel+doxorubicina	IHQ	Patológica
Lee et al.(289)	2008	61	AT	IHQ	Clínica
Zhou et al.(290)	2008	135	Taxanos+antraciclinas	IHQ	Patológica
Yonemori et al.(273)	2009	44	trastuzumab	IHQ	Patológica
Shekhar et al.(291)	2009	20	AC, AT, FAC	IHQ	Clínica y patológica
Silver et al(292)	2010	22	DDP	IHQ	Clínica y patológica
Masuda et al(293)	2010	33	FEC+taxanos	IHQ	Patológica
Sánchez-Muñoz et al.(294)	2010	73	EC+GP (+trastuzumab en HER2+)	IHQ	Patológica
Bonnefoi et al.(295)	2011	1469	FEC	FASAY	Clínica y patológica
Ono et al.(296)	2011	179	antraciclinas	IHQ	Patológica
Oshima et al.(297)	2011	88	P-FEC	Secuenciación genómica,ADN microarray e IHQ	Patológica

Tabla 38. Características de los estudios incluidos. FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida; CMF: ciclofosfamida, mitomicina C, 5-fluorouracilo; AT: doxorubicina, docetaxel; AF: doxorubicina, 5-fluorouracilo; FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida; FASAY: ensayo funcional basado en ARN.

La positividad de p53 en nuestra serie se observó en 24 pacientes (37,5%) y presentó una tasa de respuesta clínica y patológica mayor que la observada en los casos p53 negativos aunque sin lograr significación estadística. Por otro lado, se obtuvo mayor respuesta radiológica en la mama en las pacientes p53 negativo y apenas presentaron diferencias en los porcentajes de respuesta radiológica en axila. En ninguna de las relaciones con las diferentes respuestas, p53 alcanzó significación. El método de determinación utilizado fue el inmunohistoquímico, y se podría justificar

los resultados observados de acuerdo a los hallazgos del metaanálisis previamente comentados.

6.10. Valor predictivo de la proteína e-cadherina

E-cadherina es una glicoproteína transmembrana presente en las células epiteliales y codificada por el gen CDH1. Participa en la cohesión intercelular a través de uniones mediadas por calcio. La disminución de su expresión se considera un hecho elemental durante la transición epitelio-mesenquimal, donde las células epiteliales se desdiferencian a células fibroblastoides que presentan mayor capacidad de invasión, metastatizar y ser menos sensibles a la quimioterapia (298,299). La asociación entre la expresión nula ó disminuida de la E-cadherina y el carcinoma lobulillar de mama (tanto in situ como invasivo) ha sido demostrada en múltiples trabajos (300,301). Sin embargo, la relación resulta más incierta si consideramos los tumores no lobulillares.

Se han publicado estudios donde se correlaciona la falta de expresión de E-cadherina con biomarcadores de mal pronóstico como el tamaño tumoral, alto grado histológico, carcinoma inflamatorio, afectación ganglionar axilar (302-305). Además, la pérdida de E-cadherina se ha observado en más del 40% de los subtipos “triple negativo” lo que se correlaciona con la mayor agresividad y peor pronóstico de estos subtipos tumorales (301).

Con la finalidad de evaluar el valor predictivo de respuesta a quimioterapia neoadyuvante de múltiples factores biológicos y patológicos, Koo et al realizó un estudio *in vitro* en 47 casos de tumores “triple negativo” utilizando varios agentes terapéuticos (306). Todos los fármacos citotóxicos empleados demostraron que los

casos E-cadherina positivos tenían mayor porcentaje de muerte celular en comparación con los tumores sin expresión de E-cadherina. En particular vinorelbina mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,004$) (figura 12). Los autores concluyen que la expresión de E-cadherina podría ser considerado un factor predictivo de respuesta a quimioterapia en tumores “triple negativo”, aunque es necesario estudios “in vivo” para aclarar estos hallazgos.

En contraposición a estos resultados, se encuentran los hallazgos de Kraus et al (307). Analizó 56 casos de tumores “triple negativo” con la intención de identificar diferentes factores predictivos de respuesta patológica completa (RPC) y reducción de volumen tumoral. La reducción de la expresión de E-cadherina se observó en el 47% de los casos que obtuvieron RPC, y sólo en el 6% de aquellos que no consiguieron RPC ($p=0,001$).

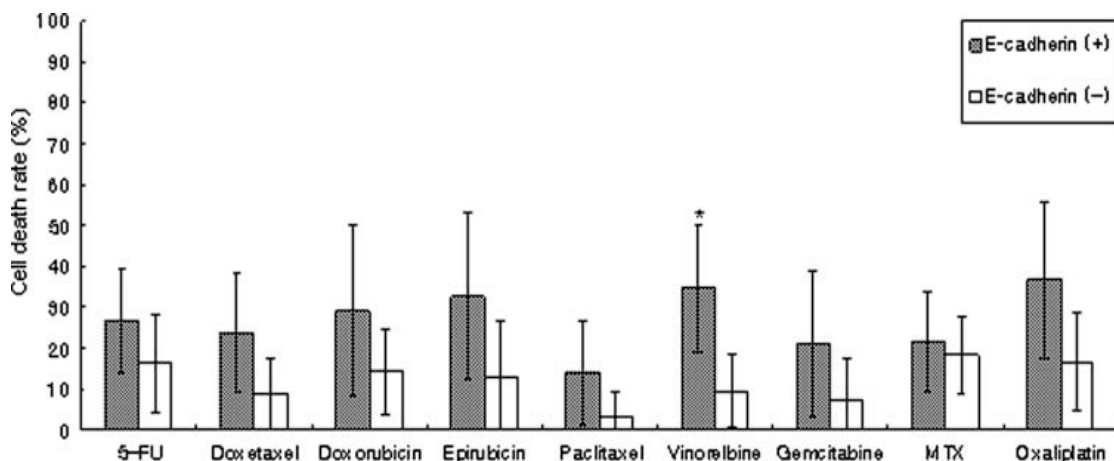


Figura 12. Comparación de tasa de muerte celular en varios agentes citotóxicos según la expresión de E-cadherina (adaptado de Koo et al). 5-FU: 5-fluorouracilo; MTX: metotrexate; * $p<0,05$.

También existen trabajos que estudian la fracción sérica de la E-cadherina y su asociación con RPc a terapia sistémica primaria. Así, Hofmann et al (308), tras analizar los niveles de E-cadherina sérica antes y después de la terapia neoadyuvante, observó que la disminución de la E-cadherina sérica en los casos que presentaban RPc era significativamente más acentuada en comparación con los casos sin RPc y defienden el posible potencial de la E-cadherina sérica como factor predictivo de respuesta a neoadyuvancia en el cáncer de mama.

Los resultados publicados hasta la fecha resultan muy heterogéneos y, por tanto, aún no podemos considerar la proteína E-cadherina como factor predictivo de respuesta al tratamiento.

De las 64 mujeres incluídas en el estudio, el 79,7% resultaron e-cadherina positiva, mientras que sólo el 20,3% tenían pérdida de expresión. Al analizar su estado con las respuestas, se observó que los casos con expresión positiva de la proteína presentaron respuesta clínica en el 67,7% frente al 61,5% de los tumores sin expresión ($p=0,728$), lo cual se correlaciona con la idea descrita en algunos trabajos, aunque no alcance significación. Sin embargo, la expresión de la proteína se asoció con una menor respuesta en comparación con los casos E-cadherina negativo al analizar los resultados en el resto de respuestas. En nuestro caso no se determinó su relación con los tumores triple negativo (subgrupo donde más se ha estudiado el valor predictivo de E-cadherina), y salvando las limitaciones del estudio, los resultados obtenidos son muy heterogéneos, al igual que la diversidad de resultados de los trabajos publicados.

6.11. Valor predictivo de los subtipos moleculares de cáncer de mama

Ya se comentó previamente la importancia que posee la clasificación molecular del cáncer de mama, con capacidad de establecer pronóstico y predecir respuesta a la TSP según el subtipo tumoral. Así como la aceptación de utilizar los métodos inmunohistoquímicos para definir los diferentes subtipos moleculares. Se ha demostrado que los tumores HER2+ y triple negativo presentan una mayor tasa de RPc que los subtipos luminal A y B (ver apartado “4. De la clasificación histológica del cáncer de mama a la clasificación inmunohistoquímica”).

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo, muestran una respuesta clínica del 100,0% en los tumores HER2+, 66,7% en los casos triple negativo, 58,8% en la variedad luminal B-HER2+, 87,5% en las pacientes luminal B-HER2- y 35,7% en los casos luminal A, ($p=0,018$). El análisis multivariante no demostró asociación significativa. La respuesta patológica en la mama alcanzó también el 100,0% en los tumores HER2+, 66,7% en subtipo triple negativo, 93,8% en los casos luminal B-HER2-, 64,7% en la variedad luminal B-HER2+ y 57,1% en las pacientes luminal A, en este caso sin significación estadística aunque sí con tendencia ($p=0,09$). En el resto de respuestas no se alcanzó significación.

Los resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta las limitaciones del estudio. Por un lado, la muestra limitada ($N=64$). Sólo se registraron 5 pacientes con tumores HER2+ y o bien ningún caso o sólo uno, se registraron sin respuesta. De la misma manera, sólo 12 pacientes eran triple negativo y probablemente la tasa de respuesta no sería menor que en los tumores luminal B-HER2- ante una muestra mayor. Por otro lado, otra posible explicación a los resultados obtenidos podría ser la clasificación de los pacientes como “respuesta” y “no respuesta”, incluyendo dentro

del primer grupo a sujetos con no sólo respuesta completa (clínica, radiológica, ó patológica), sobre todo teniendo en cuenta que los trabajos publicados al respecto en su mayoría valorar respuesta patológica completa.

CONCLUSIONES

07 CONCLUSIONES

En relación a los objetivos del estudio propuestos, se han obtenido las siguientes conclusiones:

1. En la correlación entre las respuestas clínica, radiológica y patológica en los casos de TSP de cáncer de mama:
 - a. La respuesta clínica experimentada tras TSP se correlaciona con la respuesta radiológica observada en la mama.
 - b. La respuesta clínica experimentada tras TSP se correlaciona con la respuesta patológica obtenida en la mama.
 - c. La respuesta radiológica observada en la mama tras TSP se correlaciona con la respuesta patológica obtenida en la mama.
 - d. La respuesta radiológica observada en la axila tras TSP no se correlaciona de forma significativa con la obtención de respuesta patológica en la axila.
2. Dentro de las variables clínicas, epidemiológicas, diagnósticas, histopatológicas e inmunológicas estudiadas, se han encontrado predictivas de respuesta a la TSP en el cáncer de mama:
 - a. La variable fenotipo RNM, que predice de forma independiente la aparición de respuesta clínica, respuesta radiológica en mama y axila, y respuesta patológica en axila.
 - b. La variable grado histológico, que predice de forma independiente la aparición de respuesta patológica en la mama.

3. En función de lo anterior pueden definirse como subgrupos de pacientes “respondedores” a la TSP en cáncer de mama a aquellos pacientes que presentan un fenotipo tumoral RNM bien definido (tipos 1,2 y 3) y grado histológico 3; y “no respondedores” a la TSP a aquellos que presentan un fenotipo RNM no definido (tipos 4 y 5) y grado histológico 1.

BIBLIOGRAFÍA

08 BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013 Mar 1; 32(5): 1 1 33-45. Doi: 10. 1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26
3. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 (supplement 6): vi7-vi23, 2013 doi:10. 1093/annonc/mdt284
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 1374-1403
5. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5. A population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):23-34
6. Capitán JM. Evolución histórica de la cirugía del cáncer de mama. *Seminario Médico* 1999; 51(2):37-54.
7. Wilmanns JC. Surgical treatment of breast carcinoma since Hippocrates of Cos, *Gynacol geburtshilfliche Rundsch* 1995 ;35(2):103-11
8. Die Goyanes A. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. *Cir Esp* 1993; 54(1):61-68.

9. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *John Hopkins Hosp. Rep* 1894; 4:297-350.
10. Handley RS. The internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast. *Lancet* 1954; 2:276.
11. Margottini M. Le metastasi linfoghiandolari mammary interne nel cancro della mammillae. *Oncologia* 1949; 23:70.
12. Sugarbaker ED. Radical mastectomy combined with incontinuity resection of the homolateral inernal mammary node chain. *Cancer* 1953; 6:969
13. Veronesi U. Extended mastectomy for cancer of the breast. *Cancer* 1967; 20:677.
14. Prudente A. L'amputation inter-scapulo-mammothoracique (técniqe et résultats). *J Chir* 1949; 65:729
15. Prudente A. Nouvelless técnicas operatoroires dans la chirurgie du cancer. Ed. Masson. Paris. 1951; 217-240.
16. Patey DH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the types of operation performed. *Br J Cancer* 1948; 2:7.
17. Madden J. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:1221.
18. Crile G. Results of conservative treatment of breast cancer at 10 and 15 years. *Ann Surg* 1975; 181: 26
19. Cope O. *The Breast*. Boston Houghton Mifflin Co. 1978.
20. Veronessi U et al. Comparisson of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy inearly breat cancer: long-term results. *Eur J Clin Oncol* 1986; 22(9):1085-89.

21. Veronessi U et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
22. Fisher B et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancers. *N Engl J Med* 1989; 320(13):822-828.
23. Miltenburg DM et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84(2):138-42.
24. Fischer R et al. A randomized trial comparing mastectomy to radiotherapy in the treatment of stage I-II breast cancer: a preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:246-263.
25. Bonadona G et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 394-405.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: systematic treatment of the early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. 133 randomized trials involving 31.000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
27. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8:1483-96.

28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
29. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1444–54.
30. Lorusso V, Manzione L, Silvestris N. Role of liposomal anthracyclines in breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(6):70–73.
31. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12(5):CD005006
32. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:976–83.
33. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5381–7.
34. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project p-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1378.
35. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with

- early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.
36. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.
 37. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, et al. the Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
 38. Goss PE, Strasser K. Tamoxifen resistant and refractory breast cancer: the value of aromatase inhibitors. *Drugs* 2002;62:957–66.
 39. Muss HB, Tu D, Ingle JN, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17.J *Clin Oncol* 2008;26:1956–64.
 40. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135–41.
 41. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321–31.
 42. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012;30:709–17.

43. Higgins MJ, Liedke PE, Goss PE. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone dependent breast cancer: the paradigm of the NCIC-CTGMA.17/BIG 1-97 trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:23–32.
44. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31):3997-4014.
45. Slamon DJ, Leyland-Jones D, 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.
46. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20; 353(16):1673-84.
47. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):2999-3005
48. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 28; 355(26):2733-43.
49. Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(6):489-91
50. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19):1783-91

51. Kaufmann M, von MG, Mamounas EP, Cameron D et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(5):1508-16.
52. Greenberg PAC, Hortobagy GN. The importance of chemotherapy in locally advanced breast cancer. In: Wise L, Johnson Jr H, editors. *Breast Cancer: controversies in management*. Armonk, NY: Futura publishing company Inc; 1994. P. 439-58
53. Sachelarie I, Gorossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary Systemic Therapy of Breast Cancer. *The Oncologist* 2006; 11: 574-589
54. Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol* 2008; 17: 301-311.
55. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194
56. Gianni L, Baselga L, Eiermann W et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11: 8715–21.
57. Gianni L, Baselga L, Eiermann W et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;37a.

58. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999;10:47–52.
59. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A:645–652.
60. Broet P, Sholl SM, de la Rochefordiere A et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58:151–156.
61. Makris A, Powles TJ, Ashley SE et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9:1179–1184.
62. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Kuemmel S, et al., for the GBG and AGO-B Study Groups. Correlation of various pathologic complete response (pCR) definitions with long-term outcome and the prognostic value of pCR in various breast cancer subtypes: results from the German neoadjuvant meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (Suppl.):1028.
63. Boughey JC, Wagner J, Garrett BJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular carcinoma may not improve rates of breast conservation. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1606–11.
64. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical

- procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg.* 2006; 244:464–70.
65. Robertson RM, Bondy M, Yang W, et al. Inflammatory breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60:351–75.
 66. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *Journal of the National Cancer Institute Monograph* 2001;(30):96-102.
 67. Shin HJ, Kim HH, Ahn JH et al. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *The British Journal of Radiology*, 84 (2011), 612–620.
 68. Herrada J, Iyer R, Atkinson E, Sneige N, Buzdar A, Hortobagyi G. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumour and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997;(3):1565–9.
 69. Helvie M, Joynt L, Cody R, Pierce L, Adler D, Merajver S. Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. *Radiology* 1996;(198):327-32.
 70. Dershaw D, Drossman S, Liberman L, Abramson A. Assessment of response to therapy of primary breast cancer by mammography and physical examination. *Cancer* 1995;(75):2093–8.

71. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur j Cancer* 2009; 45(2): 228–247.
72. Cheung YC, Chen SC et al. Monitoring de size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhacend MRI. *Cancer Res Treat* 2003.; 78:51-58.
73. Londero V. Bazzocchi M, Del Frate C et al. Locally advanced breast cáncer: comparison of mammography,sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004; 14:1371-1379.
74. Partridge SC, Gibbs JE et al. MRI Measurements of Breast Tumor Volume Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Recurrence-Free Survival. *AJR* 2005;(184):1774–1781
75. Hylton et al. Locally Advanced Breast Cancer:MR Imaging for Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Radiology* 2012; 263(3): 663-72.
76. Wittekind C, Hutter R, Greene FL, Klimpfinger M, Sobin LH. Union for International Cancer Control (UICC). *TNM Atlas*. 5th ed. Heidelberg, Germany: Springer; 2005.
77. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, et al: Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie. *Geburtsh u Frauenh* 1994; 54:552-558.
78. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al: Inflammatory breast cancer: Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993;16:223-228.

79. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-2685.
80. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 460-9.
81. Pierga JY, Mouret E, Dieras V, et al: Prognostic value of persistent node involvement after neo-adjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 200; 83:1480-1487.
82. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-4237.
83. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al: A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320-327.
84. Symanns WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4414-22.
85. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *Journal of the National Cancer Institute Monograph* 2001;(30):96-102.
86. Singletary SE, Allred C, Ashley et al. Revision of the American joint Committee

on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3628-36

87. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology* 2006;(24):2019-27.
88. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-85
89. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B et al. Breast tumor response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer* 1995; 31A(12):1 969-75.
90. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Manounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-74
91. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91:2012-7.
92. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, Lohr A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16:56-63.

93. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Bolohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23: 2676-85.
94. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24:1037-44.
95. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al: Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: Results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28:2024-2031.
96. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al: Capecitabine in addition to anthracycline/taxanebased neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: The phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28:2015-2023.
97. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al: First results of the NeoALTTO trial (BIG 01-06/EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70, (suppl; abstr S3-3)
98. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al: Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer:

- Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29:3351-3357.
99. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15):1796-804
 100. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ et al. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. MD Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin N Am* 1995;4(4):715-34.
 101. Green MC, Buzdar AU, Smith T et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5983-92.
 102. Evans TR, Yellowlees A, Foster E et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):2988-95.
 103. Huober J, von MG, Denkert C et al. Effect of neoadjuvant anthracyclin-taxane based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(1):133-40.
 104. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2874-80

105. Chen X, Ye G, Zhang C et al. Superior outcome after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, anthracyclin, and cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide: results from the NATT trial in triple negative or HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(3):549-58.
106. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS 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: 2206-2223.
107. von Minckwitz G. Selecting the neoadjuvant treatment by molecular subtype: how to maximise the benefit. *The Breast* 2013; 22(Supp 1); S16 (Abstr. SP9.03).
108. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3676-85.
109. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712):377-84.
110. Untch M, Loibl S, Bischoff J et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracyclin-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2):135-44.

111. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; (379):633-40.
112. Gianni L, Pienkowsky T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):25-32.
113. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–2284.
114. Buzdar, A. U., Suman, V. & Bernstein F. ACOSOG Z1041 (Alliance): Definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab in HER2+ operable breast cancer. *Lancet Oncol* 2013;(14):1317
115. Cataliotti, L. et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative 'Arimidex' Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;(106): 2095–2103.
116. Ellis, M. J. & Ma, C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;(105):33–43.
117. Smith, I. E. *et al.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicentre

- double-blind randomized trial. *J. Clin. Oncol* 2005;(23): 5108–5116.
118. Ellis, M. J. *et al.* Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with oestrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOG Z1031. *J. Clin. Oncol* 2011; (29): 2342–2349.
 119. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD *et al.* Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1533-1546
 120. Lakhani SR, Elly IO, Schnitt SJ *et al.* Classification of Tumors, 4th. Edition, IARC WHO Classification of Tumors, IARC Press, Lyon, 2012
 121. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long term follow-up. *Histopathology* 1992; 20:479-489.
 122. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–752.
 123. Sorlie T, Perou AM, Tibshirani R, *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869–10874.
 124. Sabatier R, Finetti P, Guille A *et al.* Claudin-low breast cancer: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. *Mol Cancer* 2014; 13:228

125. Yu K, Lee CH, Tan PH, et al. Conservation of breast cancer molecular subtypes and transcriptional patterns of tumor progression across distinct ethnic populations. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5508–5517.
126. Weigelt B, Hu Z, He X, et al. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res.* 2005; 65:9155–9158.
127. Tang P, Skinner KA, Hicks DG et al. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready? *Diag Mol Pathol* 2009;18(3):125-32.
128. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012;490(7418):61-70
129. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27:1160–1167.
130. Tang P, Wang J, Bourne P et al. Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same? *Hum Pathol* 2008; 39(4):506-13
131. Spitale A, Mazzola P, Soldini D et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol* 2009; 20(4):628-35.
132. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT et al. 2002 Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; (415): 530–536.
133. van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber

- GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ et al. 2002 A gene-expression signature as a predictor of survival in breast. *New England Journal of Medicine* 2002;(347):1999–2009.
134. Sotiriou C & Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; (360):790–800.
135. Buyse M, Loi S, van 't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, d'Assignies MS, Bergh J, Lidereau R, Ellis P et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;(98):1183–1192.
136. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T et al. 2004 A multigene assay to predict recurrence of tamoxifentreated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; (351):2817–2826.
137. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; (24):3726–3734.
138. Sparano JA & Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; (26): 721–728.
139. Rhodes DR, Yu J, Shanker K, Deshpande N, Varambally R, Ghosh D, Barrette T, Pandey A & Chinnaiyan AM. Large-scale meta-analysis of cancer microarray data identifies common transcriptional profiles of neoplastic transformation and progression. *PNAS* 2004;(101): 9309–9314.
140. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, Nordgren H, Farmer P, Praz V, Haibe-Kains B et al. Gene expression profiling in breast cancer:

- understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; (98): 262–272.
141. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, Ellis P, Harris A, Bergh J, Foekens JA et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007;(25):1239–1246.
 142. Desmedt C, Giobbie-Hurder A, Neven P, Paridaens R, Christiaens MR, Smeets A, Lallemand F, Haibe-Kains B, Viale G, Gelber RD et al. 2009 The gene expression grade index: a potential predictor of relapse for endocrinotreated breast cancer patients in the BIG 1-98 trial. *BMC Medical Genomics* 2009;(2) 40.
 143. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C et al. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; (14): 1068-79.
 144. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133: 929–936.
 145. Dowsett M et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy *J Clin Oncol* 2013;(31): 2783–2790
 146. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; (16): 5678-85
 147. Carey, L.A., Dees, E.C., Sawyer, L., Gatti, L., Moore, D.T., Collichio, F., Ollila,

- D.W., Sartor, C.I., Graham, M.L., Perou, C.M., 2007. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin. Cancer Res* 2007; (13): 2329-2334.
148. Bastien RR et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers *BMC Med Genomics* 2012;(5): 44
149. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4273–4278
150. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 (supplement 5):v8-v30, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv298.
151. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82(19):1539-45.
152. NIH Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. Bethesda, Maryland, June 18-21, 1990. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 1-187.
153. Fisher B, Mamounas EP: Preoperative chemotherapy: A model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 13:537-540, 1995.
154. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94:1189-1200.

155. Fisher, B et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; (15):2483-2493.
156. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Manounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-74
157. Katz SJ et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; (23):5526-5533.
158. Guarneri V, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012; (30):1989-1995.
159. Hylton, N. M. et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy—results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* 2012;(263): 663–672.
160. Marinovich, M. L. *et al.* Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J. Natl Cancer Inst* 2013;(105): 321–333.
161. Rosen, E. L. *et al.* Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am. J. Roentgenol* 2003; (181): 1275–1282.
162. Turnbull, L. W. Dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis and management of breast cancer. *NMR Biomed* 2009; (22):28–39.

163. Yeh, E. et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am. J. Roentgenol* 2005; (184): 868–877.
164. Chen, J. H. et al. Breast cancer: evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy with 3.0-T MR imaging. *Radiology* 2011; (261): 735–743.
165. De Los Santos, J. F. et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer* 2013; (119): 1776–1783.
166. Straver, M. E. et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg* 2010; (251): 701–707.
167. Weiss, A. et al. Calcifications on mammogram do not correlate with tumor size after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014; (21):3310–3316.
168. Chen, A. M. et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; (22): 2303–2312.
169. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; (12): 335–343.
170. Decker MR, Greenblatt DY, Havlena J, Wilke LG, Greenberg CC, Neuman HB. Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery* 2012; (152): 382–388.
171. Garvey EM, Gray RJ, Wasif N, Casey WJ, Rebecca AM, Kreymerman P et al. Neoadjuvant therapy and breast cancer surgery: a closer look at postoperative complications. *Am J Surg* 2013; (206): 894–898.

172. Schaverien MV, Munnoch DA. Effect of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate free autologous breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2013; (39): 430–436.
173. Warren Peled A, Itakura K, Foster RD, Hamolsky D, Tanaka J, Ewing C et al. Impact of chemotherapy on postoperative complications after mastectomy and immediate breast reconstruction. *Arch Surg* 2010; (145): 880–885.
174. Zweifel-Schlatter M, Darhouse N, Roblin P, Ross D, Zweifel M, Farhadi J. Immediate microvascular breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: complication rates and effect on start of adjuvant treatment. *Ann Surg Oncol* 2010; (17): 2945–2950.
175. Gordon CR, Rojavin Y, Patel M, Zins JE, Grana G, Kann B et al. A review on bevacizumab and surgical wound healing: an important warning to all surgeons. *Ann Plast Surg* 2009; 62: 707–709.
176. Eidtmann H, Kittel K, Rezai M, Tesch H, Ulmer HU, Stirnberg S et al. Surgical complications from the GeparQuinto trial of patients receiving preoperative bevacizumab. *Cancer Res* 2012; 71(Suppl): P1-14-05.
177. Gerber B, von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H et al. Surgical outcome after neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab: results from the GeparQuinto study (GBG 44). *Ann Surg Oncol*. 2014;(8):2517-24
178. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Robidoux A, Atkins JN et al. The effect on surgical complications of bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40. *Cancer Res* 2011; 71(Suppl): PD07-08.
179. Golshan M, Garber JE, Gelman R, Tung N, Smith BL, Troyan S et al. Does neoadjuvant bevacizumab increase surgical complications in breast surgery? *Ann Surg Oncol* 2011; (18): 733–737.

180. Kansal KJ, Dominici LS, Tolaney SM, Isakoff SJ, Smith BL, JiangWet al. Neoadjuvant bevacizumab: surgical complications of mastectomy with and without reconstruction. *Breast Cancer Res Treat* 2013; (141): 255–259.
181. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; (30): 3960–3966.
182. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2012; (133): 831–841.
183. Loibl S, Jackisch C, Gade S, Untch M, Paepke S, Kuemmel S et al. Neoadjuvant chemotherapy in the very young 35 years of age or younger. *Cancer Res* 2012; 72(Suppl): S3-1.
184. von Minckwitz G, Kaufmann M, Kuemmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer J et al. Local recurrence risk in 6377 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res* 2012; 71(Suppl): PD07-05.
185. Weksberg DC, Allen PK, Hoffman KE, Litton JK, Strom EA, Shah RR et al. Outcomes and predictive factors for salvage therapy after local–regional recurrence following neoadjuvant chemotherapy and breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2013; (20): 3430–3437.
186. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;(312):674-681

187. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567–575.
188. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595–600.
189. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, . Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; (10):927-33.
190. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; (252): 426–432.
191. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–1461.
192. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B., Hausschild M, Helms G et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618.

193. van Nijnatten TJA, et al., The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis, *Eur J Surg Oncol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.07.020>
194. Kümmel S et al. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *BJS* 2014; (101): 912–924.
195. Vaz-Luis I, Winer EP, Lin NU. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: does estrogen receptor status define two distinct subtypes? *Ann Oncol* 2013; 24(2): 283–291.
196. Harlow SP, Krag DN, Julian TB et al. Pre-randomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized Phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann. Surg* 2005; 241(1):48–54
197. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;336(9503):2087–106.
198. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, et al. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:880–8.
199. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:2817–27.

200. Holmes D, Colfry A, Czerniecki B et al. Performance and Practice Guideline for the Use of Neoadjuvant Systemic Therapy in the Management of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 (10):3184-90.
201. Rea D, Tomlins A, Francis A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur J Surg Oncol* 2013; (39): 924–930.
202. Sledge GW, Mamounas EP et al. Past, Present, and Future Challenges in Breast Cancer Treatment. *J Clin Oncol* 2014; 32(19): 1979-86.
203. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72:145–52.
204. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1996;78:91–100
205. Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrian MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13:868–75.
206. Chollet P, Amat S, Cure H et al. Prognostic significance of complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 1041-1046
207. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubenstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92:205-16
208. Andreu FJ, Saez A. Desde pGEICAM: Valoración de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado.

- Boletín del GEICAM 2004 (10):6-9.
209. Cocconi G, Di Blasio B, Alberti G, Bisagni G, Botti E, Peracchia G. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1984;4:309–13
 210. Abrial SC, Penault-Llorca F, Delva R et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 255-263
 211. Kim T, Kang DK et al. Utility of MRI and PET/CT after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation with pathological response grading system based on tumor cellularity. *Acta Radiol.* 2014; 55(4):399-408
 212. Kim T, Kang DK et al. Magnetic resonance imaging patterns of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation with pathological response grading system based on tumor cellularity. *J Comput Assist Tomogr.* 2012; 36(2):200-6
 213. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Salvadori B. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 1995;45:227-
 214. Kaufmann P, Dauphine CE, Vargas MP, Burla ML, Isaac NM, Gonzalez KD, et al. Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. *The American Surgeon* 2006;72:935-938
 215. Fernandez-Sanchez M, Gamboa-Dominguez A, Uribe N, Garcia-Ulloa AC, Flores-Estrada D, Candelaria M, et al. Clinical and pathological predictors of

- response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Medical Oncology* 2006;23:171-183
216. Ellis P, Smith I et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):107-14
217. Rouzier R, Mathieu MC et al. Breastconserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004; 101(5):918-25
218. Rouzier R, Mathieu MC et al. Breastconserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004; 101(5):918-25
219. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res* 2009; 69: 5383-91.
220. Azab B, Bhatt V, Phookhan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 217-24
221. Noh H, Eomm M, Han A (2013). Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2013; 16: 55-9.
222. Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, et al. Day 100 Peripheral Blood Absolute Lymphocyte/Monocyte Ratio and Survival in Classical Hodgkin's Lymphoma Postautologous Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Res* 2013; 2013:

- 658371.
223. Ni XJ, Zhang XL et al. An Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Favorable Response and Prognosis in Locally Advanced Breast Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy. *Plos One* 2014; (9): 111886
 224. Karaburt M, Mutlu H. Kivrak D et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio has a High Negative Predictive Value for Pathologic Complete Response in Locally Advanced Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014; 15 (18): 7737-7740
 225. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23:1204-12
 226. Asano Y, Kashiwagi S et al. Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for Efficacy of Preoperative Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 DOI 10.1245/s10434-015-4934-0
 227. Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP et al. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. *Neoplasia* 2004; 6:831–837
 228. Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32(1):2–16
 229. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 2006; 24:843–847
 230. Wu LM, Hu JN, Gu HY et al. Can diffusion-weighted MR imaging and contrast-enhanced MR imaging precisely evaluate and predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? *Breast Cancer Res*

Treat 2012 (135):17-28

231. Esserman L, et al. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(6):549–59.
232. James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:523– 8.
233. Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandom VJ et al. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/1500012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol* 2013 (20): 3823-3830
234. Price E, Wong J et al. How to use magnetic resonance imaging following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *World J Clin Cases* 2015; 3(7):607-613
235. Cristofanili M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broqlio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *Journal of Clin Oncol* 2005; 23:41-48.
236. Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, Sideris L, Koscielnny S, Travaqli JP, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *European Journal of Cancer* 2004;40:342-351.
237. Hanrahan EO, Hennessy BT, Valero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials. *Expert Opinion in Pharmacotherapy* 2005;6:1477-1491.
238. Pu RT, Schott AF, Sturtz DE, Griffith KA, Kleer CG. Pathologic features of

- breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy: importance of tumor necrosis. *American Journal of Surg Pathol* 2005;29:354-358.
239. Byar DP, Sears ME, McGuire WL 1979 Relationship between estrogen receptor values and clinical data in predicting the response to endocrine therapy for patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1979; 15(3):299-310.
240. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, Raffoul J, Neven P, Orosz Z, Braye S et al Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3846–3852
241. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, Cuzick J, Houghton J, Williams N, Mallon E et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1059–1065
242. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, Gelber RD, Curigliano G, Torrisi R, Luini A et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6622–6628
243. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, Smith IE, Dowsett M. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 53–68
244. Daidone MG, Veneroni S, Benini E, Tomasic G, Coradini D, Mastore M, et al.

- Biological markers as indicators of response to primary and adjuvant chemotherapy in breast cancer. *International Journal of Cancer* 1999;84:580-586.
245. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 5: 5287-5312.
246. Brouckaert O, Paridaens R, Floris G et al. A critical review why assessment of steroid hormone receptors in breast cancer should be quantitative. *Annals of Oncology* 2012; 00:1-7
247. Portera CC, Swain SM. Neoadjuvant chemotherapy: a step closer to individualized therapy. In: Govindan R, editor. ASCO educational book. Alexandria, VA: ASCO; 2007. P. 51-55
248. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erb-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:1049-1056.
249. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tau-Chiu E, Hyams D, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 1361-1370
250. Petit T, Borel C, Ghnassia J-P, Rodier JF, Escande A, Mors R, Haeghele P. Chemotherapy response of breast cancer depends on HER-2 status and anthracycline dose intensity in the neoadjuvant setting. *Clin Cancer Res* 2001;7: 1577-1581
251. Petit T, Wilt M, Velten M, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive

- markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004;40:205–11
252. Winer PE, Piccart-Gebhart MJ, Rugo HS, et al. Management of Her2-positive breast cancer, ASCO educational book. Alexandria, VA: ASCO; 2006. p. 3-14
253. Azambuja E, Cardoso F, de Castro G et al. Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96:1504-1513
254. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736-750
255. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin P, Hayes M et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11: 174-183
256. Penault-Llorca F, Abrial C, Raouf I, et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008; 13: 1235–45
257. Bottini A, Berruti A, Bersiga A, et al. Relationship between tumour shrinkage and reduction in Ki67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 1106–12.
258. Estevez LG, Cuevas JM, Anton A, et al. Weekly docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer: efficacy and correlation with biological markers in a phase II, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 686–92
259. Miller WR, White S, Dixon JM, Murray J, Renshaw L, Anderson TJ. Proliferation, steroid receptors and clinical/pathological response in breast

- cancer treated with letrozole. *Br J Cancer* 2006; 94: 1051–56.
260. Chang J, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Makris A, Gregory RK. Prediction of clinical outcome from primary tamoxifen by expression of biologic markers in breast cancer patients. *Clinical Cancer Res* 2000; 6: 616–21.
261. Jones RL, Salter J, A'hern R, et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; published online February 27. DOI:10.1007/S 10549-009-0329-x.
262. Pohl G, Rudas M, Taucher S, et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in breast carcinomas before and after preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 97–103.
263. Faneyte IF, Kristel PM, van de Vijver MJ. Multidrug resistance associated genes MRP1, MRP2 and MRP3 in primary and anthracycline exposed breast cancer. *Anticancer Res* 2004; 24: 2931–39.
264. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2008; 19: 465–72.
265. von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER-2, Ki67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R30.
266. Assersohn L, Salter J, Powles TJ, et al. Studies of the potential utility of Ki67 as a predictive molecular marker of clinical response in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 113–23.
267. MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, Bonichon F, Trojani M, de Mascarel I, et

- al. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *British Journal of Cancer* 1996;74:1458-1465.
268. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE (1993) p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 74: 957–967.
269. Lowe SW, Bodis S, McClatchey A, Remington L, Ruley HE, et al. (1994) p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* 266: 807–810.
270. Kandioler-Eckersberger D, Ludwing C, Rudas M, Kappel S et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6: 50-56
271. Anelli A, Brentani RR, Gadelha AP, Amorim De Albuquerque A, Soares F. Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and doxorubicin in stage IIIB breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:428–432.
272. Aas T, Geisler S, Eide GE, Haugen DF, Varhaug JE, et al. Predictive value of tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39: 438–446
273. Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hashizume K, et al. Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol* 2009; 26: 344–349.
274. Martin-Richard M, Muñoz M, Albanell J, et al. Topoisomerase II expression in primary breast cancer and response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Oncology* 2004; 66: 388–394.

275. Chen MB, Zhu YQ, Xu JY, Wang LQ et al. Value of TP53 status for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. PLOS ONE 2012; 7(6):e39655
276. Pakos EE, Kyzas PA, Ioannidis JP (2004) Prognostic significance of TP53 tumor suppressor gene expression and mutations in human osteosarcoma: a metaanalysis. Clin Cancer Res 10: 6208–6214
277. Makris A, Powles TJ, Dowsett M, Osborne CK, Trott PA, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. Clin Cancer Res 1997;3: 593–600.
278. Geisler S, Lonning PE, Aas T, Johnsen H, Fluge O, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. Cancer Res 2001; 61: 2505–2512.
279. Schneider J, Gonzalez-Roces S, Pollan M, Lucas R, Tejerina A, et al. Expression of LRP and MDR1 in locally advanced breast cancer predicts axillary node invasion at the time of rescue mastectomy after induction chemotherapy. Breast Cancer Res 2001;3: 183–191.
280. Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P, Hamilton A, van de Vijver M, et al. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? Ann Oncol 2003;14: 406–413.
281. Geisler S, Borresen-Dale AL, Johnsen H, Aas T, Geisler J, et al. TP53 gene mutations predict the response to neoadjuvant treatment with 5-fluorouracil and mitomycin in locally advanced breast cancer. Clin Cancer Res 2003;9:

5582–5588.

282. Deissler H, Kafka A, Schuster E, Sauer G, Kreienberg R, et al. Spectrum of p53 mutations in biopsies from breast cancer patients selected for preoperative chemotherapy analysed by the functional yeast assay to predict therapeutic response. *Oncol Rep* 2004;11: 1281–1286
283. Martin-Richard M, Muñoz M, Albanell J, Colomo L, Bellet M, et al. Serial topoisomerase II expression in primary breast cancer and response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Oncology* 2004; 66: 388–394.
284. Kim SJ, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Nakamura H, et al. High thioredoxin expression is associated with resistance to docetaxel in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;11: 8425–8430
285. Learn PA, Yeh IT, McNutt M, Chisholm GB, Pollock BH, et al. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast carcinoma. *Cancer* 2005;103: 2252–2260.
286. Bertheau P, Turpin E, Rickman DS, Espie M, de Reynies A, et al. Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen. *PLoS Med* 2007;4:e90.
287. Tiezzi DG, Andrade JM, Ribeiro-Silva A, Zola FE, Marana HR, et al. HER-2, p53, p21 and hormonal receptors proteins expression as predictive factors of response and prognosis in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin combination. *BMC Cancer* 2007;7: 36.
288. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, 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;7: 203.
289. Lee J, Im YH, Lee SH, Cho EY, Choi YL, et al. Evaluation of ER and Ki-67 proliferation index as prognostic factors for survival following neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/docetaxel for locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61: 569–577
290. Zhou B, Yang DQ, Xie F (2008) Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 121: 387–391.
291. Shekhar MP, Biernat LA, Pernick N, Tait L, Abrams J, et al. Utility of DNA postreplication repair protein Rad6B in neoadjuvant chemotherapy response. *Med Oncol* 2010;27: 466–473
292. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28: 1145–1153.
293. Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67: 911–917.
294. Sánchez-Muñoz A, Dueñas-García R, Jaén-Morago A, Carrasco E, Chacon I, et al. Is it possible to increase pCR in the neoadjuvant treatment with a dosedense/ sequential combination?: results from a phase II Trial combining epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel and gemcitabine +/- trastuzumab in stage II and III breast cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 432–437

295. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, et al. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1–00): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 527–539.
296. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 132(3):793–805.
297. Oshima K, Naoi Y, Kishi K, Nakamura Y, Iwamoto T, et al. Gene expression signature of TP53 but not its mutation status predicts response to sequential paclitaxel and 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in human breast cancer. *Cancer Lett* 2011;307: 149–157.
298. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:442–54.
299. Acloque H, Adams MS, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009;119:1438–49
300. Dabbs DJ, Schnitt SJ, Geyer FC, Weigelt B et al. Lobular neoplasia of the breast revisited with emphasis on the role of E-cadherin immunohistochemistry *Am J Surg Pathol* 2013; 37:31-e11
301. Mahler-Araujo B, Savage K, Parry S, Reis-Filho JS. Reduction of E-cadherin expression is associated with non-lobular breast carcinomas of basal-like and triple negative phenotype. *J Clin Pathol* 2008; 61:615-620
302. Gould Rothberg BE, Bracken MB. E-cadherin immunohistochemical expression as a prognostic factor in infiltrating ductal carcinoma of the breast: a

- systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:139–48.
303. Rakha EA, Abd El Rehim D, Pinder SE, et al. E-cadherin expression in invasive nonlobular carcinoma of the breast and its prognostic significance. *Histopathology* 2005;46:685–93.
304. Kleer CG, van Golen KL, Braun T, et al. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. *Mod Pathol* 2001;14:458–64.
305. Tang D, Xu S, Zhang Q. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple negative breast cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 526-533
306. Koo JS, Jung W, Jeong J. The predictive role of E-cadherin and androgen receptor on in vitro chemosensitivity in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(9): 560-568
307. Kraus JA, Beriwal S, Dabbs DJ, Ahrendt GM, McGuire KP, Johnson RR et al. Predictors of pathologic complete response after standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012; 20: 334-339.
308. Hofmann G, Balis M, Dandachi N, Resel M et al. The predictive value of serum soluble E-cadherin levels in breast cancer patients undergoing preoperative systemic chemotherapy. *Clinical Biochemistry* 2013; (46):1585-1589

