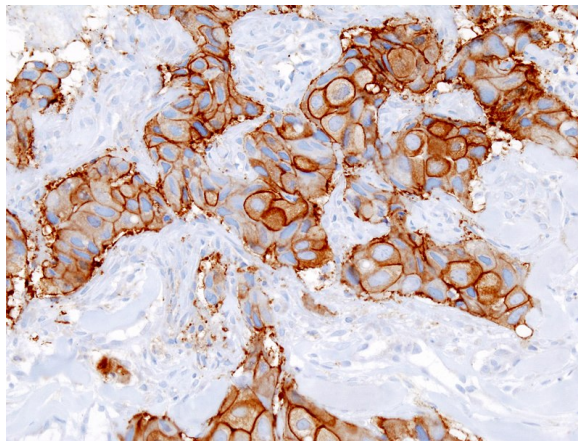


TRABAJO DE FIN DE GRADO

**"ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS
Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA NO
METASTÁSICO EN EL CHUC (2009-2014)"**



Autores

Laura González Cruz

Alejandra Martínez Caballero

Tutores

Isaac Ceballos Lenza

Marta Llanos Muñoz

Servicio de Oncología Médica

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

La Laguna, a 20 de mayo de 2020

Índice

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	3
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
POBLACIÓN ESTUDIADA.....	7
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	9
VARIABLES ANALIZADAS	9
RESULTADOS	12
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN	12
ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS	16
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	21
DISCUSIÓN	32
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	38
CONCLUSIONES	39
¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?	40
GLOSARIO.....	41
BIBLIOGRAFÍA	41

Resumen

Introducción y justificación. La QTNA es el tratamiento inicial del cáncer de mama en estadios localmente avanzados. Se han descrito distintos factores predictivos de respuesta, siendo la RPc la de mayor significación pronóstica por haber demostrado aumentar la SLE y SG.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo que incluye 120 pacientes que recibieron QTNA en el CHUC durante 2009-2014. Posteriormente fueron operados para evaluar la respuesta en mama y/o axila en busca de analizar el efecto que la QTNA había supuesto para los distintos factores pronósticos.

Resultados. Alcanzó la RPc el 21,7%, que se observó en mayor proporción en tumores pobremente diferenciados (30%), Ki-67 >50% (30,6%), estadios precoces (23,8%), esquemas basados en antraciclinas y taxanos (23,4%), subtipos HER2 (36,2%, $p < 0,002$) y triple negativo (24,1%). El subtipo que más progresiones registró habiendo alcanzado la RPc fue el triple negativo (28,6%).

Las pacientes que alcanzaron una RPc asocian mayores tasas de supervivencias a los 10 años ($p < 0,023$). El Ki-67 post QTNA >50% se asoció a menor SLE ($p < 0,001$).

Conclusión. La respuesta a la QTNA fue heterogénea según los subtipos moleculares ($p < 0,023$). Los tumores HER2 positivo asociaron mayor relación de RPc ($p < 0,002$) y las mayores tasas de SLE y SG a los 10 años del diagnóstico. Alcanzar la RPc se traduce en mayores proporciones de SG y SLE ($p < 0,002$) en todos los subtipos, particularmente en tumores RRHH positivo/HER2 negativo y HER2 positivo.

Palabras clave. Carcinoma de mama no metastásico, quimioterapia neoadyuvante, respuesta patológica completa, factores predictivos, supervivencia libre de enfermedad.

Abstract

Introduction and justification. QTNA is the initial treatment for locally advanced stages of breast cancer. Different predictive factors of response have been described, with the RPc being the one with the highest prognostic significance as it has been shown to increase SLE and SG.

Material and methods. Retrospective observational study that includes 120 patients who received QTNA at the CHUC during 2009-2014. Subsequently, they were operated on to evaluate the response in the breast and/or in the armpit in order to analyze the effect that the QTNA had had for the different prognostic factors.

Results. cPR reached 21.7%, which was observed in a higher proportion in poorly differentiated tumors (30%), Ki-67 > 50% (30.6%), early stages (23.8%), anthracycline and taxanes-based regimens (23.4%), HER2 subtypes (36.2%, $p < 0.002$) and triple negative (24.1%). The subtype that registered more progressions having reached the RPc was triple negative (28.6%).

The patients who achieved a cPR associated higher survival rates at 10 years ($p < 0.023$). The Ki-67 post QTNA > 50% was associated with lower SLE ($p < 0.001$).

Conclusion. The response to QTNA was heterogeneous according to molecular subtypes ($p < 0.023$). HER2 positive tumors associated a higher ratio of RPc ($p < 0.002$) and higher rates of SLE and OS 10 years after diagnosis. Achieving RPc translates into higher proportions of SG and SLE ($p < 0.002$) in all subtypes, particularly in RRHH positive / HER2 negative and HER2 positive tumors.

Key words. Non-metastatic breast carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, complete pathological response, predictive factors, disease-free survival.

Introducción y justificación del trabajo

El cáncer de mama es, globalmente, el tumor maligno más frecuente en la población femenina ⁽¹⁾. En España se diagnostican aproximadamente 25.000 mujeres al año, cuyo grupo mayoritario son mujeres entre los 45 y 65 años de edad ^(1,2). Además, esta entidad es la principal causa de muerte en mujeres, registrando anualmente unos 5000 fallecimientos en nuestro país y más de 500.000 a nivel mundial ⁽²⁾.

El cáncer de mama no metastásico (CMNM) es un término no específico que designa a tumores con diversos grados de afección mamaria y/o ganglionar axilar o supraclavicular sin evidencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico ⁽³⁾.

Actualmente, una de las modalidades de tratamiento en estos casos es la quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía conservadora o radical y radioterapia local. La hormonoterapia y las terapias dirigidas son llevadas a cabo en función de los distintos subtipos moleculares ⁽⁴⁾.

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) está indicada como primer paso en el tratamiento del CMNM en algunos estadios precoces [I-II], pero mayoritariamente en estadios localmente avanzados [III]. Este procedimiento consiste en administrar los fármacos antineoplásicos previo al tratamiento local: quirúrgico y radioterápico ⁽⁵⁾. Se ha demostrado la eficacia de la misma como inductor de la respuesta tumoral, habilitando la cirugía en estadios inicialmente inoperables, o posibilitando la conversión a una cirugía conservadora en estadios tempranos que estuvieran abocados a una mastectomía. Del mismo modo, es un ‘marcador de quimiosensibilidad in vivo’, pues permite evaluar la respuesta tumoral y modificar o interrumpir el tratamiento en caso de ausencia de respuesta ⁽⁶⁾. Además, facilita información sobre el pronóstico de la enfermedad e incluso algunas publicaciones detallan la posibilidad de que actúe como tratamiento de las micrometástasis.

Diferentes estudios -NSABP-B18 ⁽⁷⁾, Mauri et al ⁽⁸⁾- han comparado el tratamiento quimioterápico neoadyuvante con el adyuvante, y no se han hallado resultados superiores en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, resultando ambos igual de eficaces a largo plazo ⁽⁶⁾. De esta manera, la elección del esquema quimioterápico a administrar dependerá fundamentalmente del estado clínico del paciente, de su clasificación TNM y del subtipo molecular de cáncer de mama.

Las terapias con mayor evidencia científica de eficacia son las combinaciones de antraciclinas con ciclofosfamida seguidas de taxanos (adriamicina + ciclofosfamida seguida de docetaxel o paclitaxel), demostrado en el ensayo NSABP-27 ⁽⁷⁾. Además, recientes ensayos (CREATE-X y Katherine) señalan que el beneficio de la terapia neoadyuvante reside en que puede continuarse como tratamiento adyuvante en aquellas pacientes que no lograron una respuesta patológica completa ⁽⁹⁾.

Por otro lado, un factor pronóstico es aquel parámetro presente al diagnóstico o en el instante posterior a la cirugía, que se correlaciona con la evolución de la enfermedad en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico, y que, por ende, permite seleccionar a pacientes que podrían beneficiarse del mismo. Los factores pronósticos de interés para evaluar la respuesta del cáncer de mama a la QTNA son principalmente el tamaño tumoral, la afectación de los ganglios axilares, el grado de diferenciación celular, la expresión de los receptores hormonales (RRHH) de estrógenos y/o progesterona, la expresión de HER2 y el subtipo molecular (luminal A, luminal B fenotipo HER2 positivo, luminal B fenotipo HER2 negativo, HER2 positivo/RRHH de estrógeno y progesterona negativo, triple negativo). Adicionalmente, cabe destacar el valor pronóstico de los niveles del marcador de proliferación tumoral Ki-67 ⁽⁵⁾.

Se refiere a un factor predictivo como el parámetro predictor de la respuesta a un tratamiento específico, y que, por consiguiente, identifica el mejor tratamiento para un paciente concreto. Así pues, la respuesta patológica completa (RPc), definida como ypT0 o ypTis, ypN0 ⁽¹⁰⁾, es la ausencia de enfermedad residual invasiva en la mama y en ganglios axilares tras la administración de la QTNA, valorada tras la cirugía, y supone el factor predictivo más destacable en cuanto a supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). La RPc tiene mayor probabilidad de alcanzarse en tumores con subtipos moleculares inicialmente más agresivos (HER2 positivo y triple negativo) ⁽¹¹⁾, en los que además se ha documentado una mayor tasa de SG y SLE frente a aquéllos que no logran la RPc.

En este estudio observacional retrospectivo se pretenden analizar los factores pronósticos y predictivos para conocer en qué grado se relacionan con la Respuesta Patológica completa (RPc) tras la QTNA. Así mismo, comprobar si alcanzar esta respuesta está en relación con una mayor SG y SLE, según los subtipos histológicos.

Hipótesis de trabajo y objetivos

El procedimiento final para comprobar la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante es la realización de un estudio anatomopatológico del lecho tumoral que verifique si se ha obtenido una respuesta patológica completa (ypT0/Tis ypN0) ⁽¹⁰⁾. Las pacientes que se asocian mayormente a una RPc son aquellas con histología de carcinoma ductal infiltrante, Ki-67 alto, molecularmente triple negativo, HER2 positivo y dentro de este grupo especialmente los receptores de estrógeno (RE)/ receptores de progesterona (RP) negativo. Se ha constatado que las pacientes que consiguen una RPc tras la QTNA están asociadas a mayor porcentaje de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, en comparación con aquellas que presentan células neoplásicas residuales ⁽¹⁰⁾. Partiendo de estos supuestos, los objetivos de este trabajo se enuncian a continuación:

- Evaluación de las pacientes que recibieron las distintas alternativas de QTNA en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) durante los años 2009-2014 para conocer la proporción de las mismas que alcanzaron la respuesta patológica completa (RPc).
- Conocer los estadios, esquema de QTNA, subtipos moleculares, niveles moleculares de Ki-67 que reúnen una RPc superior. Comparación posterior con las series descritas en la literatura.
- Esclarecer la posible asociación entre la RPc y un mayor porcentaje de curación y/o SG y/o SLE.

Material y métodos

Población estudiada

Se trata de un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Se seleccionaron 138 pacientes que se operaron tras haber recibido tratamiento neoadyuvante en el marco temporal de 2009-2014 seleccionadas del registro de tumores del HUC.

Los sujetos candidatos a QTNA fueron aquellos con cáncer en estadios localmente avanzados (estadio III y lesiones T3 (>5 cm)); algunos casos en estadios precoces (los triple

negativos y HER2 positivo por ser los que tradicionalmente presentan mayor respuesta a la quimioterapia); situaciones en las que la cirugía conservadora no fue posible en un inicio o estaba temporalmente contraindicada; y tumores con enfermedad axilar limitada (cN1) en estadios precoces al ser potencialmente reversible (pN0) ⁽¹²⁾.

Según la positividad de estos receptores, a cada paciente se le asignó un determinado subtipo molecular, de acuerdo con la clasificación obtenida por inmunohistoquímica (IHQ) según los criterios aprobados en St. Gallen 2015 ⁽¹³⁾ [Tabla 1].

	Luminal A	Luminal B HER2 negativo	Luminal B HER2 positivo	HER2 positivo RRHH negativo	Triple negativo
RE	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
RP	Positivo	Positivo/ bajo		Negativo	Negativo
Ki-67	Bajo*	Alto			
HER2	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona. *Bajo: <20%

Tabla 1. Clasificación del cáncer de mama en fenotipos moleculares adaptada a partir de los criterios de St Gallen 2015.

Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante en estadios no metastásicos. Se designó a cada paciente un estadio clínico al diagnóstico según su clasificación cTNM basada en la adaptada por la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) según la AJCC Cancer Staging Manual, 7ª edición ⁽¹⁴⁾, descrito en la Tabla 2.

Para su inclusión en el estudio, debían haber recibido tratamiento con QTNA, independientemente del esquema terapéutico, y que éste se siguiera de tratamiento quirúrgico para la evaluación posterior de la respuesta tumoral tanto en mama como en axila, ya fuera por ganglio centinela o por linfadenectomía axilar.

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

Tabla 2. Estadificación del cáncer de mama según la clasificación TNM por AJCC Cancer Staging Manual, 7ª Edición, 2010.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a las pacientes con metástasis al diagnóstico, estadio IV según la clasificación de la AJCC Cancer Staging Manual, por no ser candidatas tratamiento con intención curativa; así como aquéllas que únicamente recibieron como tratamiento neoadyuvante una terapia endocrina. Tampoco fueron incluidos en el estudio los diagnósticos anatomopatológicos de tumores no epiteliales, tales como el sarcoma.

Finalmente, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, de las 138 pacientes iniciales, se lleva a cabo el estudio con una muestra (n) total de 120 pacientes.

VARIABLES ANALIZADAS

Los antecedentes clínicos necesarios para el estudio de nuestra población fueron tomados a partir de una base de datos codificada y encriptada, establecida a partir de la historia clínica que figura en el SAP, asegurando así la completa privacidad de las pacientes involucradas. Para el análisis de los datos que se iban a obtener, se creó una ficha de recogida en papel, destruida tras su codificación, cuyos parámetros se detallan a continuación.

- Sexo; hombre o mujer.

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de diagnóstico anatomopatológico por BAG. En caso de que no estuviera recogido se tomó una fecha aproximada, determinada a partir del diagnóstico por imagen.
- Tipo histológico del tumor; adenocarcinoma infiltrante ductal o lobulillar.
- Clasificación histológica de Nottingham o Grado histológico; I (bien diferenciado), II (moderadamente diferenciado), III (pobrementemente diferenciado).
- Receptores hormonales de Estrógenos (RE) y Progesterona (RP) por técnicas de IHQ.
- Amplificación del gen del Receptor 2 del factor de crecimiento Epidérmico Humano (HER2). Se considera positiva una expresión score de 3+++ (fuertemente positiva), que indica una tinción de al menos el 10% de las células tumorales. Los ‘score’ 2++ (débilmente positivos) debían ser confirmados con la técnica de FISH, tal como recomiendan las guías ASCO CAP ⁽¹⁵⁾.
- El factor de proliferación celular Ki-67 al diagnóstico por biopsia y tras el tratamiento con quimioterapia, examinado en la pieza quirúrgica.
- T y N de la clasificación cTNM tumoral al diagnóstico, preferentemente por ecografía o resonancia magnética. En caso de no estar disponible, se clasificaron según la exploración física.
- Estadio tumoral según la clasificación de la AJCC Cancer Staging Manual, 7ª edición, cuyos estadios son: I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC. No se incluyeron tumores en estadio IV.
- Fecha de inicio y de finalización de la quimioterapia neoadyuvante
- Tipo de esquema quimioterápico. Las pacientes recibieron fundamentalmente esquemas basados en antraciclinas seguido de taxanos, de manera que se decidió agrupar a las mismas en los siguientes grupos:
 - AC x4 → Taxotere x4
 - AC x4 → Taxol x4
 - AC x4 → Taxol x12
 - AC x4
 - Taxano sin antraciclina
 - Otro (si no cumplían con los esquemas descritos anteriores)

- Si los tumores HER2 positivo recibieron Trastuzumab. Este tratamiento comienza a darse de manera neoadyuvante, se interrumpe en el momento de la cirugía y se reanuda de manera adyuvante con una duración total de un año.
- Fecha de la cirugía.
- Tipo de cirugía mamaria, tumorectomía o mastectomía; y axilar, linfadenectomía o técnica del Ganglio Centinela.
- Afectación tumoral (ypT), y ganglionar (ypN) tras el tratamiento quimioterápico, según la clasificación ypTNM. Se consideró enfermedad residual la presencia de todo resto de tumor infiltrante en axila o mama. Se consideró ypTis como ausencia de enfermedad residual en la mama.
- Si alcanzaron una Respuesta Patológica Completa (RPc), definiéndose como ypT0 o ypTis, N0.
- Si recibieron radioterapia posterior.
- Si recibieron hormonoterapia posterior.
- Fecha de la primera progresión, si la hubo.
- Tipo de progresión; local o a distancia.
- Estado del paciente con fecha de último contacto; libre de enfermedad, enfermo o fallecido.
- Fecha de éxitus, si la hubiera.

A cada parámetro le fue asignado un código numérico que se incluyó en el programa SPSSStatistics® versión 25 para su posterior interpretación. En primer lugar, se describió la población a estudio mediante el análisis estadístico descriptivo por frecuencias, que ofrece una visión global de las características de las pacientes que se han estudiado.

A continuación, se estudiaron las Respuestas Patológicas completas (RPc) alcanzadas tras la neoadyuvancia, considerándose éste el factor predictivo fundamental; y si éstas mantenían una asociación con otros factores pronósticos (perfil molecular, subtipo histológico, afectación ganglionar, grado de diferenciación celular). Para comparar variables categóricas se utilizó el test estadístico Chi cuadrado.

Finalmente, se analizó si alcanzar una respuesta patológica completa (RPC) supuso un aumento de la Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) para estas pacientes, teniendo como fin el estudio de la evolución de las mismas en un periodo de 5 y 10 años.

La fecha de inicio definida para analizar las supervivencias corresponde con la fecha de la biopsia diagnóstica. Se consideró como SG el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento. La SLE se determinó como el tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de recidiva local o a distancia, teniendo en cuenta que las pacientes que permanecieron vivas sin haber presentado recurrencias fueron censuradas a su último control médico. Posteriormente, se realizaron gráficas mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y se compararon con el método Log-Rank test.

Resultados

Análisis descriptivo de la población

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión ya comentados, finalmente fueron incluidas en nuestro estudio un total de 120 pacientes con diagnóstico de carcinoma invasivo de mama entre los años 2009 y 2014, operadas tras haber recibido quimioterapia neoadyuvante.

Los datos descriptivos de nuestra muestra se recogen en la Tabla 3, donde aparece representado el número de casos y el porcentaje que eso representa del total de pacientes. Para favorecer el entendimiento de los resultados, hemos considerado añadir algunas tablas, figuras y gráficas.

VARIABLE		CASOS (%)	
Edad media al diagnóstico (años) (rango)	n=120	47,2 (19-78)	
según estado hormonal			
		<50 años	77 (64%)
		>50 años	43 (36%)
Sexo	n=120	Mujer	120 (100%)
		Hombre	0
Histología	n=120	AC ductal infiltrante	114 (95%)
		AC lobulillar infiltrante	6 (5%)
	n=45	I: bien diferenciado	3 (6,7%)
		II: moderadamente diferenciado	12 (26,7%)

Grado Histológico		III: pobremente diferenciado	30 (66,7%)	
Receptores Hormonales	n=120	Positivo	79 (65,8%)	
		Negativo	41 (34,2)	
HER2	n=120	Positivo	47 (39,2%)	
		Negativo	73 (60,8%)	
Ki-67	n=85	10%	11 (12,6%)	
		10-20%	10 (11,5%)	
		20-50%	30 (34,5%)	
		>50%	36 (41,4%)	
Clasificación molecular	n=120	Luminal A	27 (22,5%)	
		Luminal B HER2 negativo	17 (14,2%)	
		Luminal B HER2 positivo	35 (29,2%)	
		HER2 positivo	12 (10%)	
		Triple negativo	29 (24,2%)	
Estadios según cTNM	n=120	I	2 (1,7%)	
		IIA	21 (17,5%)	
		IIB	40 (33,3%)	
		IIIA	32 (26,7%)	
		IIIB	20 (16,7%)	
		IIC	5 (4,2%)	
Agrupados		Precoz	I – II	63 (52,5%)
		Avanzado	III	57 (47,5%)
Progresión	n= 120	Progresaron	Local	4 (3,3%)
			Distancia	34 (28,3%)
		No progresaron	82 (64,3%)	

Tabla 3. Características clínico-patológicas de la población a estudio.

Todos los sujetos incluidos en el estudio resultaron ser mujeres (n=120), cuya edad media fue de 47,21 años, \pm 11,6 años (rango 19-78). El intervalo más frecuente fue de 41-45 años [Figura 1]. Dado que no se recogió la variable menopausia, y con el fin de establecer una diferenciación según su estado hormonal, concretamos un punto de corte (50 años), obteniendo que solo el 35% superaba los 50 años al diagnóstico. Por otro lado, comprobamos que el 15% eran pacientes jóvenes menores de 35 años.

Según el diagnóstico anatomopatológico de las muestras biopsiadas, obtuvimos que el 95% se clasificaron como adenocarcinomas de tipo ductal infiltrante. Por otro lado, en las mujeres en las que aparece recogido el grado histológico (n=45), el 66,7% pertenecían a un grado III, pobremente diferenciado. Se analizaron los datos en relación al Ki-67; el 55% presentó un alto índice de proliferación celular (>20%) al diagnóstico, de las cuales en un 41,4% éste fue superior al 50%.

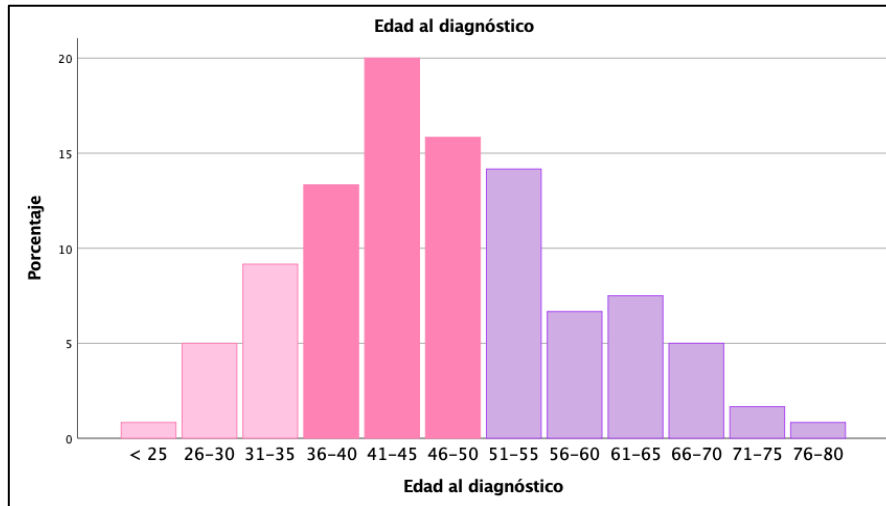


Figura 1. Distribución en intervalos de la población según la edad al diagnóstico

Agrupamos las variables en función de si se diagnosticaron en un estadio precoz o avanzado, tal y como se representa en la Figura 2; y obtuvimos porcentajes muy similares; el 52,5% para estadios tempranos (I-II); y el 47,5% en fase avanzada (IIIA-IIIC).

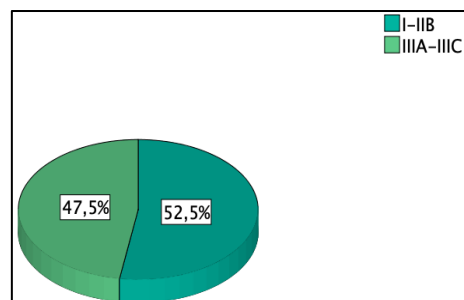


Figura 2. Estadios al diagnóstico.

En relación a los subtipos moleculares, 79 pacientes (66,4%) presentaron receptores hormonales de estrógenos y/o progesterona positivos, 29 fueron triple negativo (24,2%); y solo 12 casos HER2 positivo/RRHH negativo (10,2%). [Figura 3]

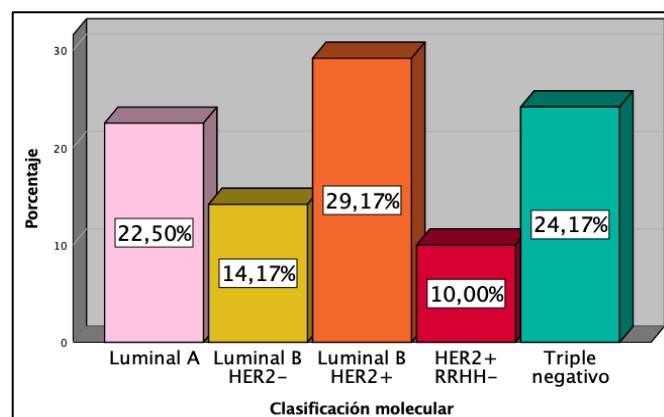


Figura 3. Subtipos tumorales.

En cuanto a la QTNA administrada antes de la cirugía, la casi totalidad de la muestra (93%) recibió un esquema secuencial basado en 4 ciclos de antraciclinas (adriamicina y ciclofosfamida) seguido de taxanos. Destaca el grupo que recibió 4 dosis de Taxotere por ser el más numeroso (49,2%). Los esquemas que se continuaron con 12 dosis semanales de Taxol fueron pautados al 28,3% de la muestra; seguidos de los que administraron 4 dosis de Taxol (15%). Un grupo minoritario no recibió taxanos (2,5%); y otro no recibió antraciclinas (2,5%).

Se registraron 65 pacientes a las que se les realizó una mastectomía (54,1%), en comparación con los 55 casos en los que se llevó a cabo un tratamiento conservador de la mama mediante tumorectomía (45,8%). En cuanto a la resección ganglionar, se realizó una linfadenectomía axilar a 89 pacientes (74%); mientras que al 26% restante se le estudió la axila mediante la técnica del ganglio centinela (31 pacientes). Se muestra en la Figura y Tabla 4.

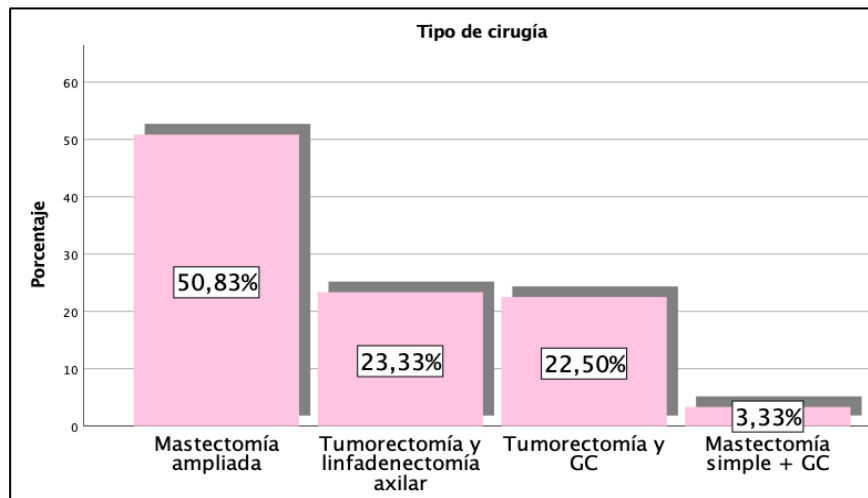


Figura 4. Tipos de tratamientos quirúrgicos postneoadyuvantes.

VARIABLE		CASOS (%)	
Esquema QTNA	N=120	AC x4 Taxotere x4	59 (49,2%)
		AC x4 Taxol x12	34 (28,3%)
		AC x4 Taxol x4	18 (15%)
		Taxanos sin antraciclinas	3 (2,5%)
		AC x4	3 (2,5%)
		Otro	3 (2,5%)
Tipo de cirugía	N=120	Mastectomía ampliada	61 (50,8%)
		Tumorectomía + linfadenectomía axilar	28 (23,3%)
		Tumorectomía + GC	27 (22,5%)
		Mastectomía simple + GC	4 (3,3%)

Tabla 4. Tipos de QTNA y tipos de tratamiento quirúrgico.

Se valoró la respuesta a la QTNA en la pieza quirúrgica, donde un 21,7% (26 pacientes) alcanzaron una respuesta patológica completa (ypTis o ypT0, ypN0). [Tabla 5]

VARIABLE		CASOS (%)	
RPc	N= 120	ypTis o ypT0 N0	26 (21,7%)
		Enfermedad residual	94 /78,3%

Tabla 5. Descripción de las RPc

Análisis de los factores pronósticos y predictivos

Se analizaron los factores predictivos de RPc y son presentados en la Tabla 6. Se muestra el porcentaje de cada variable que alcanzó la RPc.

VARIABLE			RPc (%)	p	
Edad media al diagnóstico según <i>estado hormonal</i>	N=120	<50 años	15 (20,3%)	p<0,638	
		>50 años	11 (23,9%)		
Histología	N=120	AC ductal infiltrante	25 (21,9%)	p<0,760	
		AC lobulillar infiltrante	1 (16,7%)		
Grado Histológico de Nottingham	N=45	I: bien diferenciado	0%	p<0,197	
		II: moderadamente diferenciado	1 (8,3%)		
		III: pobremente diferenciado	9 (30%)		
Clasificación molecular	N=120	Luminal A	3 (11,1%)	p<0,023	
		Luminal B HER2 -	0 (0%)		
		Luminal B HER2 +	11 (31,4%)		
		HER2 positivo/RRHH negativo	5 (41,7%)		
		Triple negativo	7 (24,1%)		
Ki-67	N= 85	10%	2 (18,2%)	p<0,706	
		10-20%	2 (20%)		
		20-50%	6 (20%)		
		>50%	11 (30,6%)		
Estadios según cTNM	N=120	I	0 (0%)	p<0,725	
		IIA	7 (33,3%)		
		IIB	8 (20%)		
		IIIA	7 (21,9%)		
		IIIB	3 (15%)		
<i>Agrupados</i>		Precoz	I – II	15 (23,8%)	p<0,549
		Avanzado	III	11 (19,3%)	
Esquema QTNA	N=120	AC x4 Taxotere x4	10 (16,9%)	p<0,108	
		AC x4 Taxol x12	13 (38,2%)		
		AC x4 Taxol x4	3 (16,7%)		
		Taxanos sin antraclinas	0%	p<0,101	
		AC x4	0%		
		Otro	0%		
		Antraciclina + taxanos	26 (23,4%)		
Recibieron otro esquema	0%				

		COMPLETO	22 (22,7%)	p<0,645
		INCOMPLETO	4 (18,2%)	
Progresión	N=120	Sí	Local	0%
			Distancia	3 (8,8%)
		No progresaron		23 (29,5%)

Tabla 6. Análisis de los factores pronósticos y predictivos en función de la RPc

En primer lugar, se estudió la asociación entre la clasificación molecular y las RPc, en la que se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,023$) entre grupos moleculares; los HER2 positivo obtuvieron un 41,7% de RPc; los luminales B HER2 positivos RRHH negativos un 31,4%; los triple negativos un 24,1%; y finalmente los luminales HER2 negativo obtuvieron la respuesta más pobre a la QTNA, con un 11,1% en caso de los luminal A y ninguna RPc en los 17 tumores clasificados como luminales B.

Se calculó el porcentaje de respuestas completas en función de su positividad a los receptores hormonales de estrógeno y/o progesterona [Tabla 7], no obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p<0,145$), pero observando una tendencia mayor en tumores hormonalmente negativos (29,3% vs. 17,7%); y según si fueron HER2 positivo, alcanzando en este caso el 36,2% de las mismas con evidencia de asociación estadísticamente significativa ($p<0,002$) y por tanto un factor predictor de buena respuesta.

VALORES			RPc (%)	p
RRHH	N=120	Positivo	14 (17,7%)	p<0,145
		Negativo	12 (29,3%)	
HER2	N=120	Positivo	17 (36,2%)	p<0,002
		Negativo	9 (12,3%)	

Tabla 7. RPc en función de la positividad a RRHH y HER2.

Del mismo modo, se reclasificaron en tres grupos; luminales HER2 negativo, HER2 positivo y triple negativo; y se observaron mayores índices de RPc en los dos últimos con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,007$): 6,8% de RPc en subtipos HER2 negativo; 34% en HER2 positivo/RRHH negativo; y 24,1% en triple negativo.

VARIABLE		RPc	p
HER2 NEGATIVO	N=120	3 (6,8%)	p<0,007
HER2 POSITIVO		16 (34%)	
TRIPLE NEGATIVO		7 (24,1%)	

Tabla 8. RPc en función de HER2+, HER2- o triple negativo

Se registró el número de respuestas en función del grado histológico que presentaron al diagnóstico. Aquéllas descritas como pobremente diferenciadas (grado III de Nottingham) asociaron el 30% de RPc, que no resultó estadísticamente significativo ($p < 0,197$). Asimismo, se estudió la asociación de RPc con el Ki-67. En este caso se recogen respuestas del 30,6% para índices de proliferación celular $>50\%$, que tampoco resultó estadísticamente significativo ($p < 0,706$). Sin embargo, en ambos se aprecia una tendencia a la regresión tumoral con índices de proliferación más altos y grados más agresivos, y por ello, considerados factores predictores de mejor respuesta.

En relación con el estadio clínico al diagnóstico en función del cTNM, se obtiene que tumores en estadios más precoces (I-IIIB) alcanzaron el 23,8% de respuestas completas; en tanto que estadios avanzados (IIIA-IIIC) un 19,3% ($p < 0,549$); por tanto, no existiendo diferencias en las respuestas en función del estadio.

Por otro lado, se comprobó que no hubo asociación ($p < 0,524$) entre el estadio que presentaron las pacientes al diagnóstico y el subtipo molecular. Sin embargo, es apreciable la tendencia de los subtipos HER2 positivo y triple negativo a presentarse en estadios más avanzados (IIIA-IIIC); en tanto que tumores de tipo luminal tienden a diagnosticarse en estadios más precoces (I-IIIB), como muestra la Tabla 8.

VARIABLE		SUBTIPO MOLECULAR					p
		LUMINAL A	LUMINAL B HER2-	LUMINAL B HER2+	HER2+	TRIPLE NEGATIVO	
ESTADIO	I-IIIB	17 (27%)	9 (14,3%)	19 (30,2%)	4 (6,3%)	14 (22,2%)	p<0,524
	IIIA-IIIC	10 (17,5%)	8 (14%)	16 (28,1%)	8 (14%)	15 (26,3%)	

Tabla 8. Estadios en función del subtipo molecular.

Se estudió si las pacientes que recibieron una QTNA secuencial consistente en cuatro ciclos antraciclina seguido de taxanos estaba asociado con un porcentaje de respuesta mayor que a las que se les pautaó otro tipo de esquema. Se observó que todas las RPc coinciden con mujeres que recibieron este esquema, no resultando estadísticamente significativo ($p < 0,101$). Por consiguiente, no se obtuvo ninguna RPc con un esquema no basado en antraciclina y taxanos.

Al analizar las respuestas alcanzadas por cada esquema no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,108$), observando que el mayor porcentaje de las mismas se obtuvieron con el taxol semanal (38,2%), seguido del esquema con 4 ciclos de taxotere (16,9%) y, por último, de taxol x4 (16,7%).

Asimismo, se comparó si completar el esquema de QTNA asociaba mayores porcentajes de respuesta. La diferencia entre grupos no fue significativa ($p < 0,645$), concluyendo que las pacientes que no completaron el esquema no presentan peor respuesta, aunque se observó una ligera tendencia favorable a presentar mayor RPc en aquéllas que se lo administraron completo (22,7% vs. 18,2%).

Para finalizar el estudio de los factores asociados a la RPc, analizamos el tipo de progresión que sufrieron las pacientes según si habían obtenido una respuesta patológica completa a la QTNA [Figuras 5 y 6], obteniendo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,040$).

- Progresión local. Se produjeron cuatro recurrencias locales, con un tiempo medio de aparición de 47 meses, no habiendo sido descritas ninguna como RPc. Tres de las recidivas resultaron ser triple negativo y la restante luminal B/HER2 positivo.
- Progresión a distancia. Se diagnosticaron 34 casos de metástasis a distancia, con un tiempo medio de progresión de 28 meses, de las cuales tres habían sido descritas como ypT0ypN0 (dos de ellas triple negativo y una HER2 positivo). Las restantes fueron 20 lumbinales, 8 triple negativo, 4 HER2 positivo.

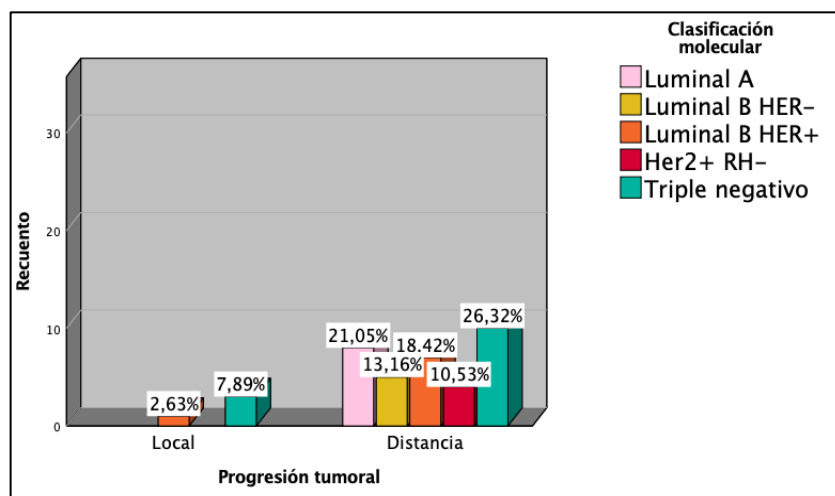


Figura 5. Subtipos moleculares que progresaron

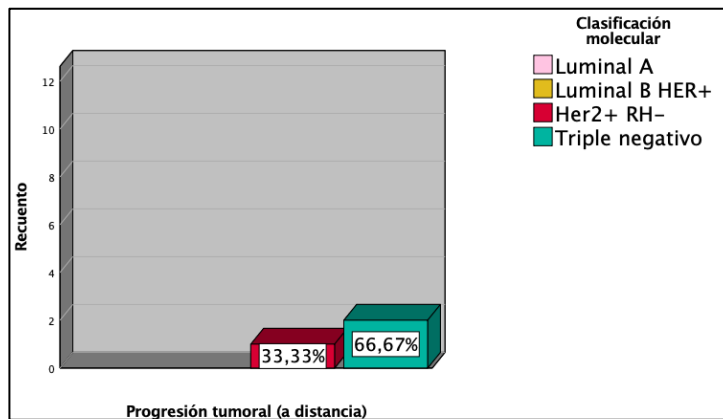


Figura 6. Subtipos tumorales que progresaron habiendo alcanzado la RPC

Como resumimos en la Tabla 9, se analizó la expresión del factor de proliferación tumoral Ki-67 antes y después de la exposición al tratamiento neoadyuvante. En ambos grupos observamos un índice superior en los subtipos tumorales más agresivos; triple negativo y HER2 positivo.

En el grupo post-QTNA se aprecia que el 54,5% de los tumores triple negativo expresaron Ki-67 superiores al 50%, de forma parecida a lo que se observaba antes de la neoadyuvancia (52,8%). Análogamente, el subtipo HER2 positivo/RRHH negativo, expresó índices > 20% en el lecho quirúrgico en el 33,3% de los casos vs. el 21,6% que lo expresó al diagnóstico.

Todo ello en contraposición a los subtipos luminales HER2 negativo, donde el grueso de la población muestra índices de proliferación inferiores al 20% tanto antes como después de la terapia neoadyuvante.

VARIABLE		Luminal A	Luminal B HER2 negativo	Luminal B HER2 positivo	HER2/RRHH negativo	Triple negativo	p
Ki-67 pre-QTNA	<10%	2 (18,2%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)	0	<0,001
	10-20%	3 (30%)	2 (20%)	3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)	
	20-50%	0	6 (20%)	15 (50%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	
	>50%	0	4 (11,1%)	8 (22,2%)	3 (8,3%)	19 (52,8%)	
Ki-67 post-QTNA	<10%	3 (25%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)	0	2 (16,7%)	<0,067
	20-50%	1 (16,7%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	0	
	>50%	1 (9,1%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	0	6 (54,5%)	

Tabla 9. Ki-67 pre y post QTNA en función de los subtipos moleculares

Por último, consideramos la asociación entre la clasificación ganglionar al diagnóstico (cN) y el tipo de cirugía con el que fueron tratadas postneoadyuvancia obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Se observó que a todas las axilas clasificadas como cN2 y cN3 se les realizó una cirugía con vaciamiento ganglionar axilar. Por su parte, a 10 de las 63 diagnosticadas como cN1 les fue realizada la técnica del ganglio centinela. Por último, aquellas diagnosticadas como cN0 fueron las que con mayor frecuencia se sometieron a una cirugía axilar conservadora (67,7%), sin despreciar que a un 29,2% de este grupo (cN0) finalmente se le realizó linfadenectomía axilar. Se representa en la Figura 7 y Tabla 10.

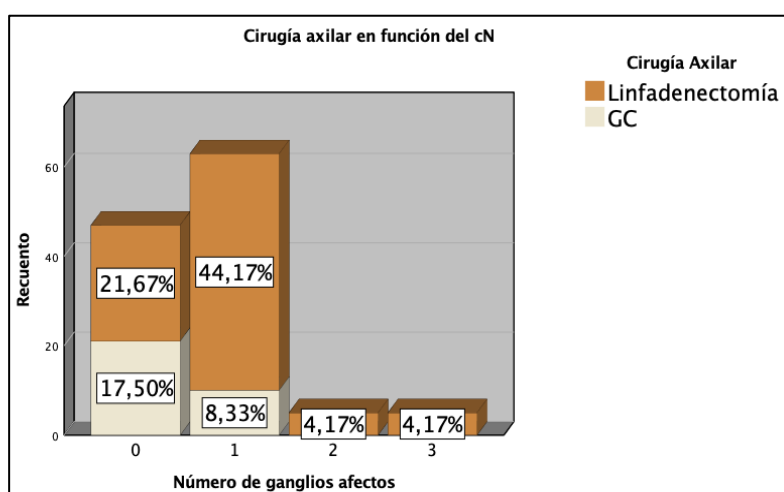


Figura 7. Tipo de tratamiento quirúrgico axilar en función de la clasificación cN.

VARIABLE	cN0	cN1	cN2	cN3	p
LINFADENECTOMÍA	26 (21,7%)	53 (44,2%)	5 (4,1%)	5 (4,1%)	$p < 0,001$
GANGLIO CENTINELA	21 (17,5%)	10 (8,33%)	0	0	

Tabla 10. Resumen cirugía axilar según cN

Todas las pacientes fueron tratadas con radioterapia local tras la cirugía. Aquéllas que en la biopsia resultaron positivas para el receptor HER2 y/o para RRHH recibieron Trastuzumab (anti-HER2) y/o terapia endocrina de forma adyuvante, respectivamente.

Análisis de supervivencia

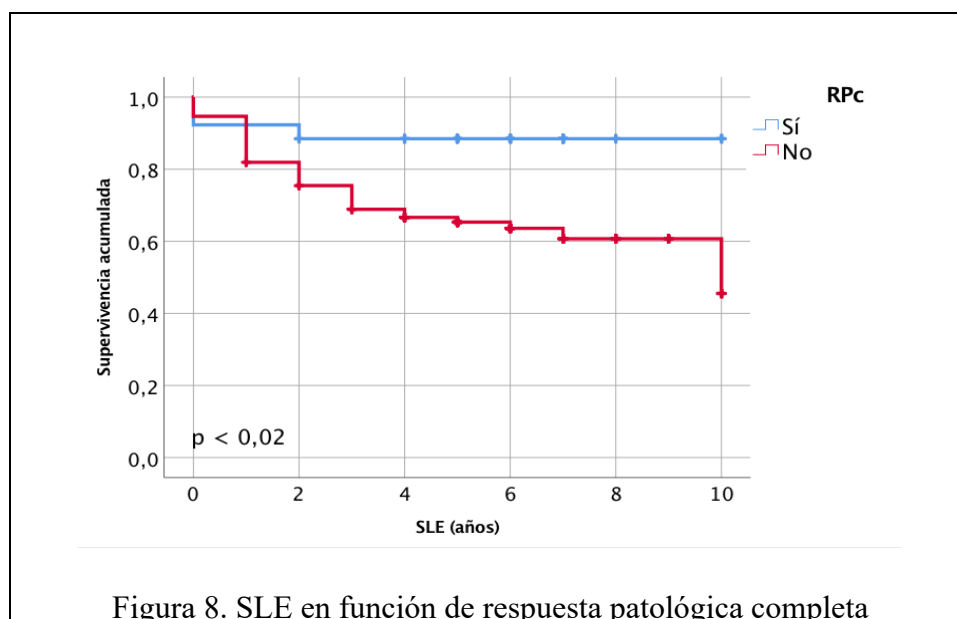
La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 70 meses (4-133 meses), con un tiempo medio de recurrencia de 98,76 meses (IC 95% 89,44 - 108,14). En los análisis de supervivencia se emplean los términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de

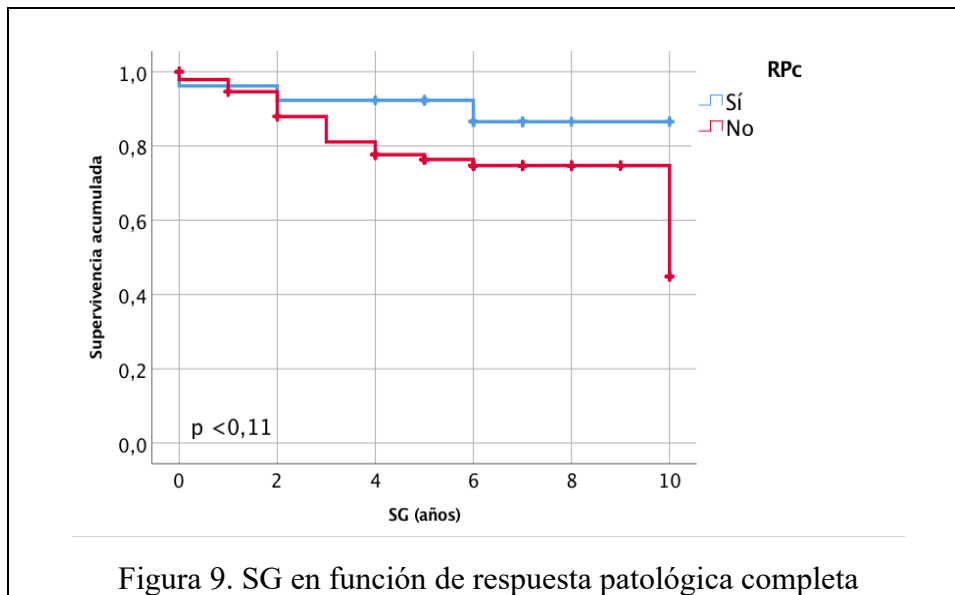
enfermedad (SLE). Se conoce como SG al tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico del tumor hasta la fecha de fallecimiento del paciente, en tanto que SLE es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico tumoral hasta la fecha de recurrencia o recidiva.

En nuestro estudio, de forma integral, la SG fue del 80,8% - 77,5% a los 5 y 10 años, respectivamente, mientras que la SLE fue del 71,7% - 68,3% a los 5 y 10 años, respectivamente.

La supervivencia libre de enfermedad de las pacientes que alcanzaron RPc, tanto a los 5 como a los 10 años fue del 88,5% ($p < 0,20$). Las pacientes que no alcanzaron la RPc contemplaron supervivencias menores, con un 62,8% en el caso de SLE a los 10 años y un 67% en la SLE a los 5 años.

En lo que a la supervivencia global se refiere, para las pacientes que obtuvieron la RPc fue del 88,5% tanto a los 5 como a los 10 años. En el caso de las pacientes que no alcanzaron la RPc, se volvieron a contemplar supervivencias menores, con un 77,7% en la SG a los 5 años y con un 74,5% para la SG a los 10 años. [Figuras 8, 9]





Según los estadios tumorales, se observó que la SLE fue mayor en estadios precoces (I-II), con un resultado de 81 - 79,4% a los 5 y 10 años respectivamente, mientras que en estadios localmente avanzados (IIIA-IIIC) fue del 61,4% - 56,1% ($p < 0,01$). En cuanto a la SG a los 5 y 10 años fue de 87,3 - 85,7% para estadios precoces y del 71,9 - 68,4% para estadios localmente avanzados ($p < 0,03$). Al analizar el valor pronóstico de la RPc en estos grupos, las pacientes que alcanzaron la RPc presentaron supervivencias superiores a las que no lo hicieron:

- Estadios precoces: se obtuvo una SLE a los 5 y 10 años del 93% ($p < 0,04$) y una SG del 100% ($p < 0,09$) a los 5 y 10 años en las pacientes con RPc. En aquellas con nula RPc la SLE a los 5 y 10 años fue del 77 - 75 % y la SG a los 5 y 10 años del 83,3 - 81,3 %. [Figuras 10,11].
- Estadios localmente avanzados: se obtuvo una SLE a los 5 y 10 años del 82% ($p < 0,04$) y una SG del 72,7% a los 5 y 10 años ($p < 0,09$) en pacientes que lograron la RPc. Por otro lado, la SLE a los 5 y 10 años fue del 56,5 - 50% y la SG a los 5 y 10 años del 71,7 - 67,4% en las pacientes sin RPc. [Figuras 12, 13].

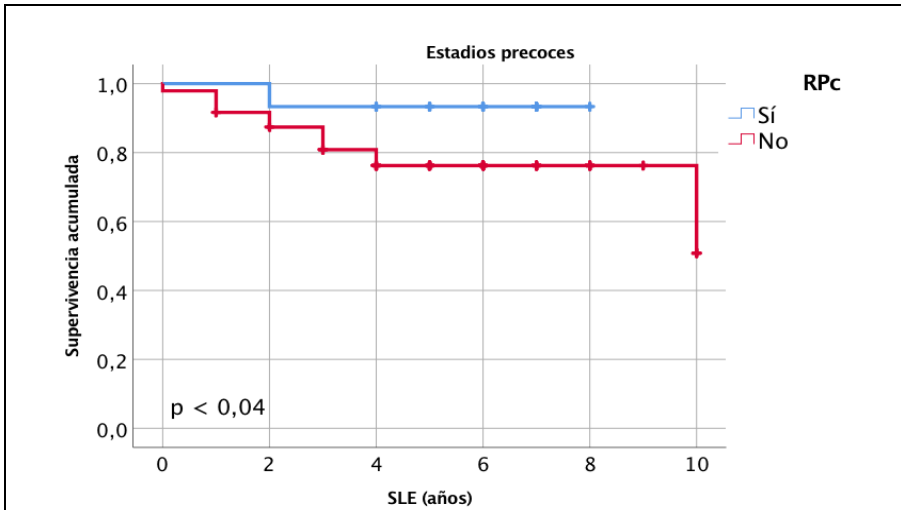


Figura 10. SLE en estadios precoces en función de RPC

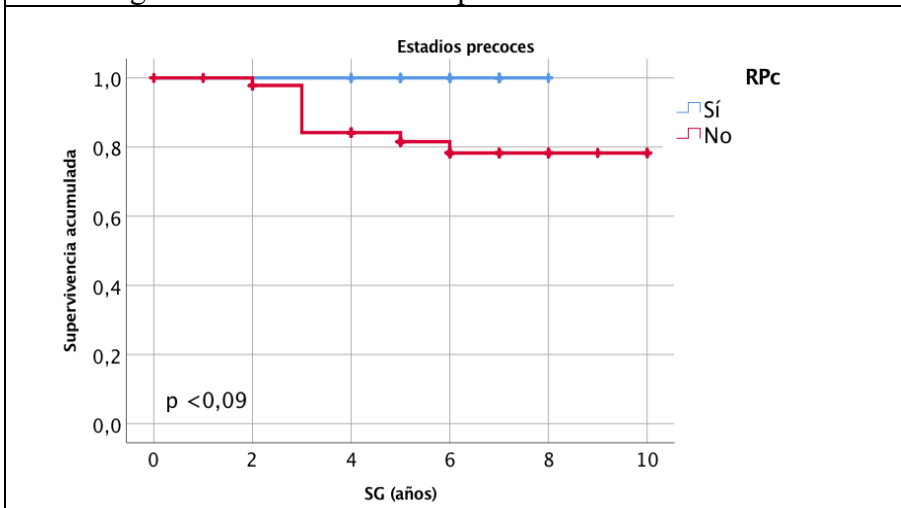


Figura 11. SG en estadios precoces en función de RPC

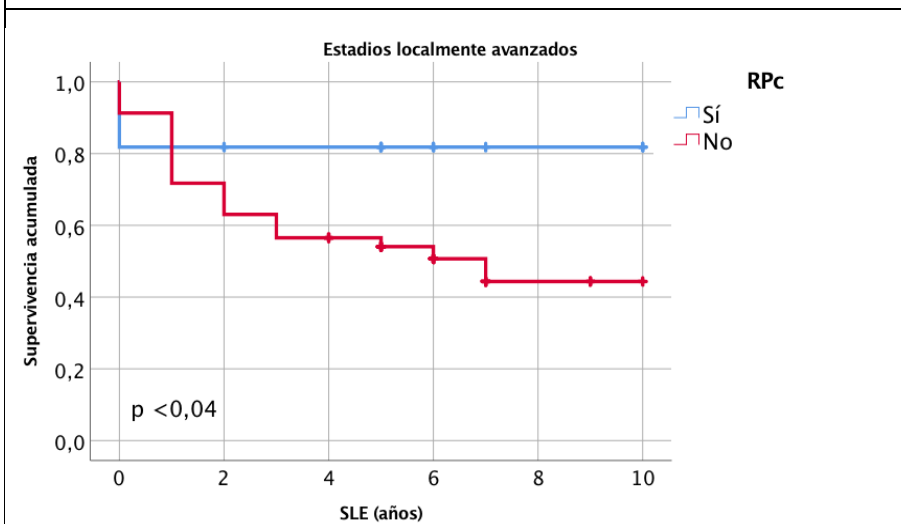


Figura 12. SLE en estadios localmente avanzados en función RPC

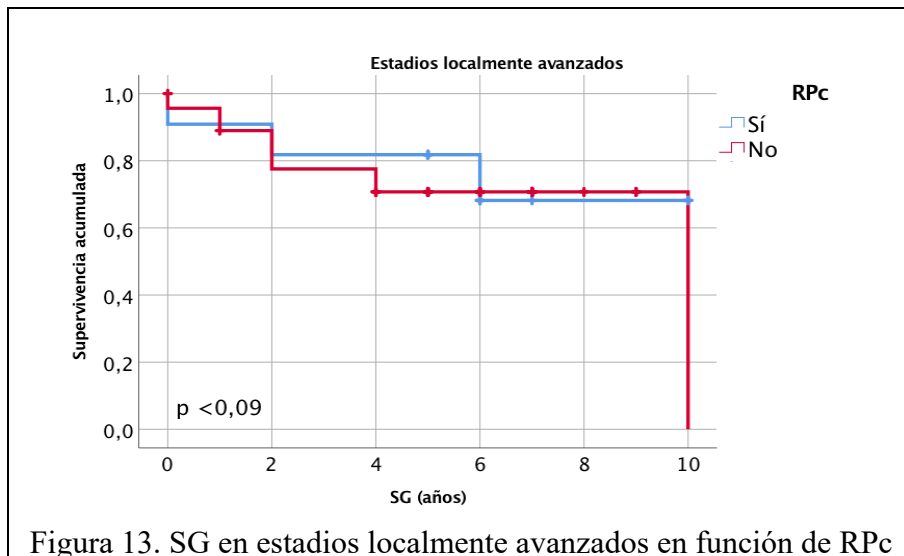


Figura 13. SG en estadios localmente avanzados en función de RPC

Del mismo modo, observamos que la presencia de un alto índice de proliferación tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante se asociaba a una probabilidad mayor de progresión, de manera estadísticamente significativa ($p < 0,024$). Así, se obtuvo una SLE a los 5 años del 100% para Ki-67 post-cirugía $< 10\%$, del 83,3% para niveles de Ki-67 20-50% y finalmente, del 54,5% para Ki-67 $> 50\%$. [Figura 14].

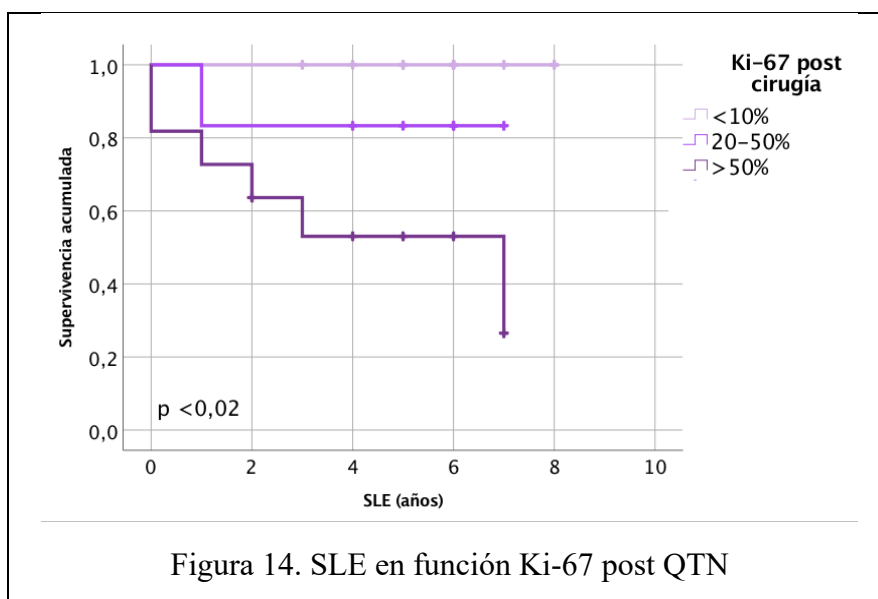


Figura 14. SLE en función Ki-67 post QTN

Por otro lado, analizando los subtipos moleculares, se observó cómo el grupo HER2 positivo obtuvo una supervivencia superior al resto de subtipos. La SLE a los 5 y 10 años fue del 72,7 - 70,5% en las pacientes RRHH positivo/HER2 negativo, del 78,7 - 74,5% para HER2 positivo y del 58,3 - 55,2% para las triple negativo, presentando estas últimas un peor pronóstico ($p < 0,076$).

En cuanto a la SG a los 5 y 10 años fue del 75 - 72,7% para RRHH positivo/HER2 negativo, del 91,5 - 87,2% para HER2 positivo y del 69% para las triple negativo, respectivamente ($p < 0,027$). [Figuras 15,16].

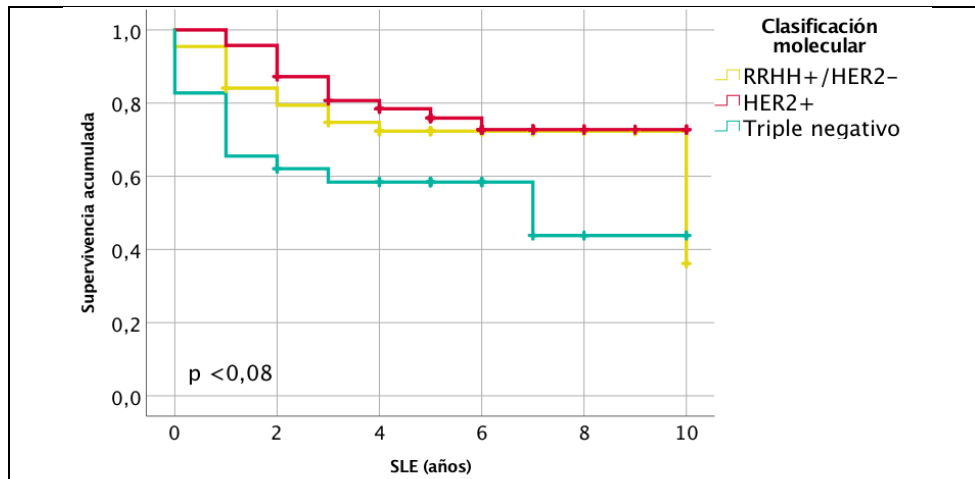


Figura 15. SLE en función de clasificación molecular

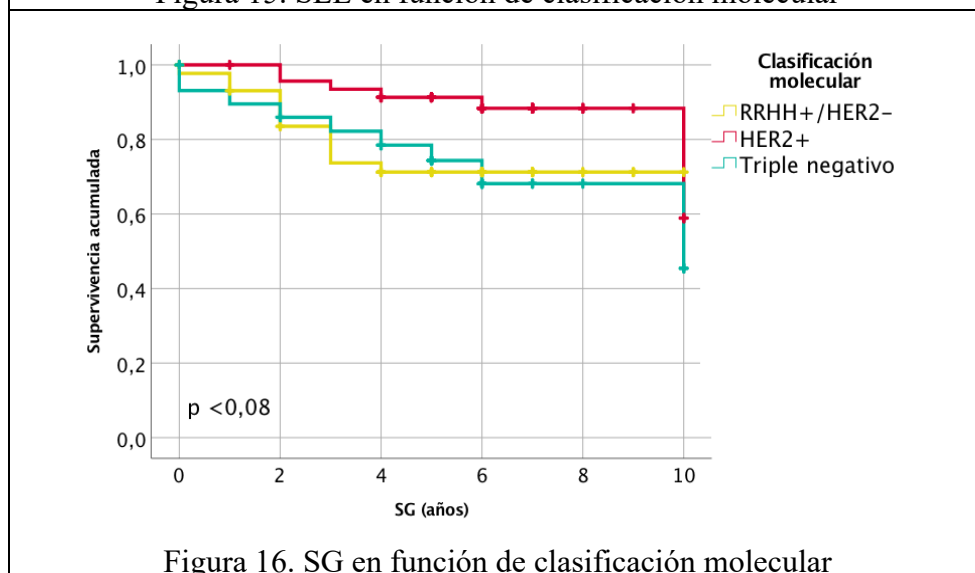


Figura 16. SG en función de clasificación molecular

Ajustando la SLE a los 5 y 10 años en función del subtipo tumoral y de la RPc, se obtuvieron los siguientes resultados:

- 100% para RRHH positivo/HER2 negativo con RPc y 70,7 - 68,3% para RRHH positivo/HER2 negativo sin RPc ($p < 0,17$).
- 94% para HER2 positivo con RPc y 71 - 64,5% para HER2 positivo sin RPc ($p < 0,04$).
- 71,4% para las triple negativo con RPc y 54,5 - 50% para las que no la alcanzaron ($p < 0,55$).

Llevando a cabo el mismo procedimiento en cuanto a la SG a los 5 y 10 años, se advirtieron los consecuentes porcentajes:

- 100% para RRHH positivo/HER2 negativo con RPc y 73,2 - 70% para el mismo subtipo sin RPc ($p < 0,29$). [Figuras 17,18]
- 93,8% para HER2 positivo con RPc y 90,3 - 83,9% para HER2 positivo sin RPc ($p < 0,38$). [Figuras 19, 20]
- 71,4% para las triple negativo con RPc y 68,2% para las que no la alcanzaron ($p < 0,95$). [Figuras 21,22]

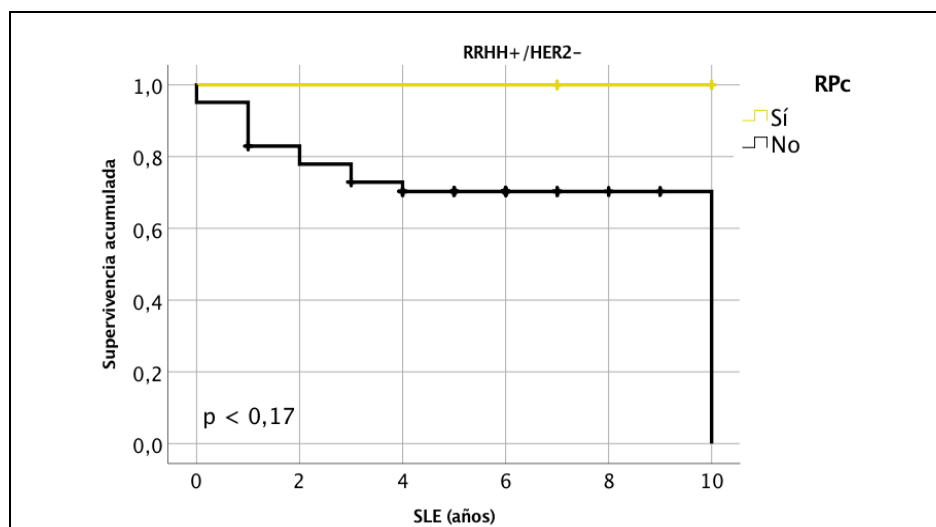


Figura 17. SLE en RRHH positivo/HER2 negativo en función de RPc

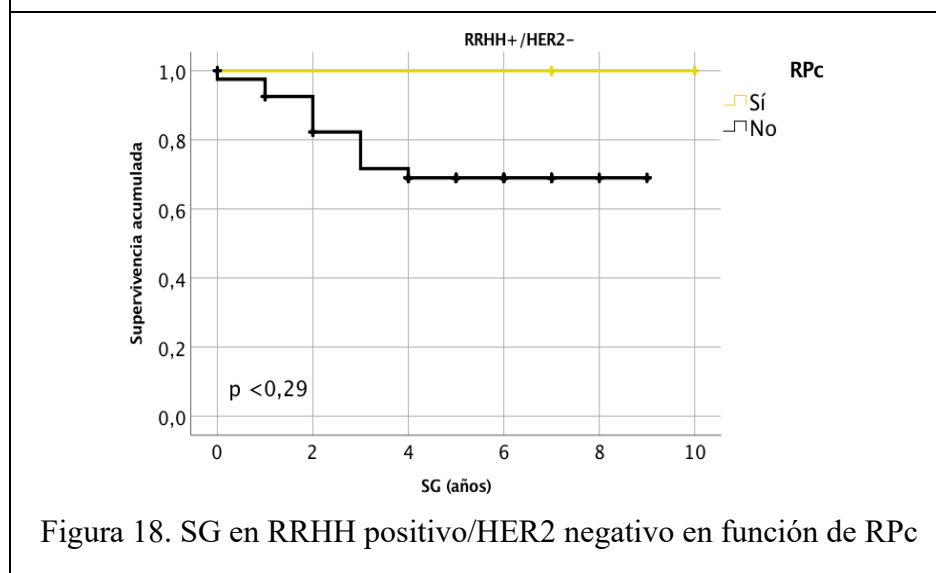


Figura 18. SG en RRHH positivo/HER2 negativo en función de RPc

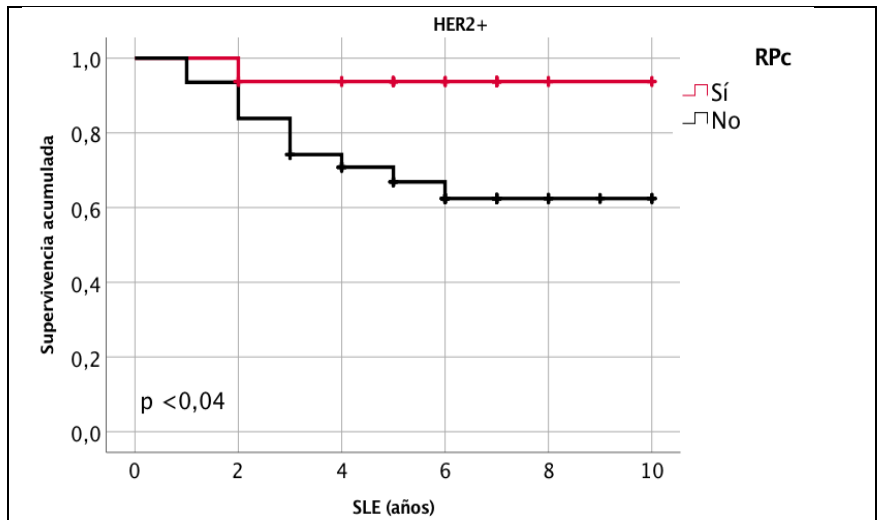


Figura 19. SLE en HER2 positivo en función de RPc

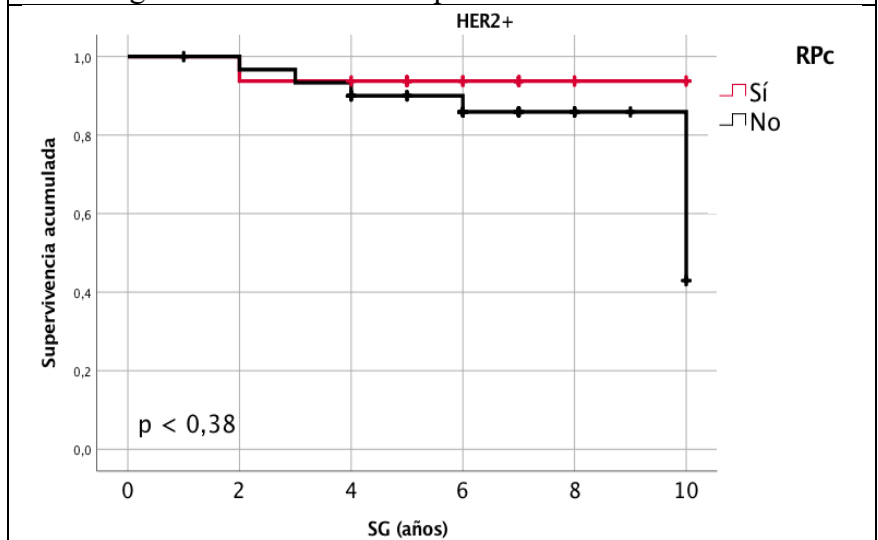


Figura 20. SG en HER2 positivo en función de RPc

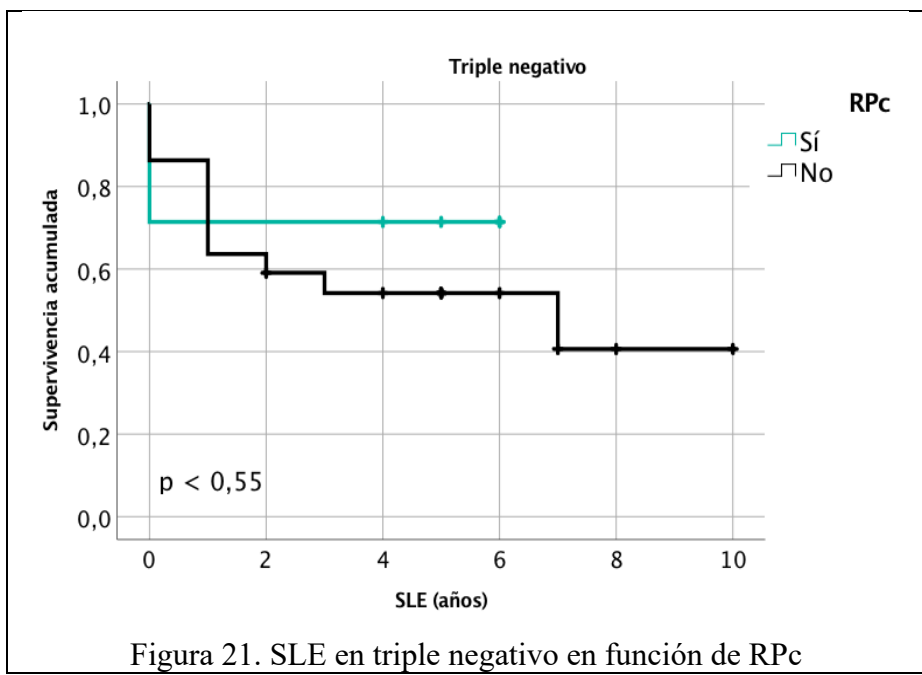
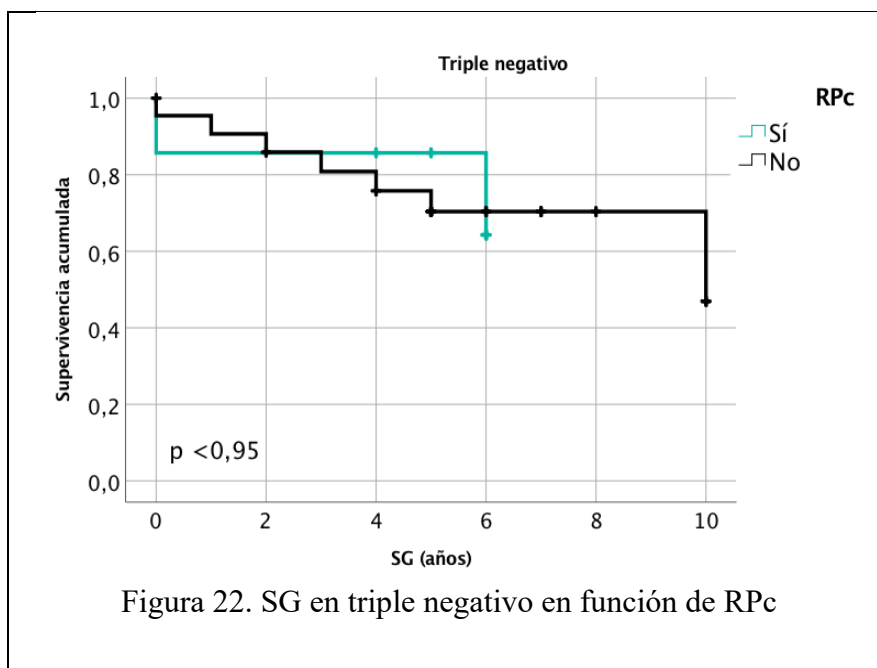


Figura 21. SLE en triple negativo en función de RPc



Teniendo en cuenta los esquemas de QTNA administrados, se obtuvieron los siguientes resultados para SLE y SG a los 5 y 10 años representados en tablas 11 y 12. En el caso de SLE, se observa cómo a pesar de presentar un tamaño muestral pequeño, existe tendencia a la significación con una $p < 0.070$. [Tablas 11,12], [Figuras 23, 24].

QTNA	N total	N eventos	N censurado	SLE	
				5 años	10 años
ACx4 Taxoterex4	59	20	39	71,2%	66,1%
ACx4 Taxolx4	18	8	10	55,6%	55,6%
ACx4 Taxolx12	34	7	27	82,4%	79,4%
ACx4	3	1	2	66,7%	66,7%
Solo taxano	3	0	3	100%	100%
Otro	3	2	1	33,3%	33,3%
Global	120	38	82	71,7%	68,3%

Tabla 11. SLE según QTNA administrada.

QTNA	N total	N eventos	N censurado	SG	
				5 años	10 años
ACx4 Taxotere x4	59	15	44	78%	74,6%
ACx4 Taxol x4	18	7	11	61,1%	61,1%
ACx4 Taxol x12	34	4	30	88,2%	88,2%
ACx4	3	1	2	100%	66,7%
Sólo taxano	3	0	3	100%	100%
Otro	3	0	3	100%	100%
Global	120	27	93	80%	77,5%

Tabla 12. SG según QTNA administrada.

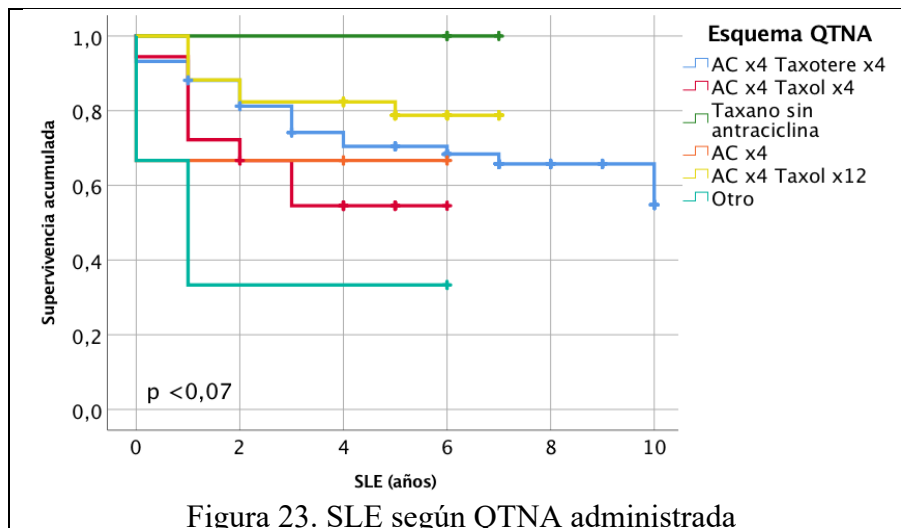


Figura 23. SLE según QTNA administrada

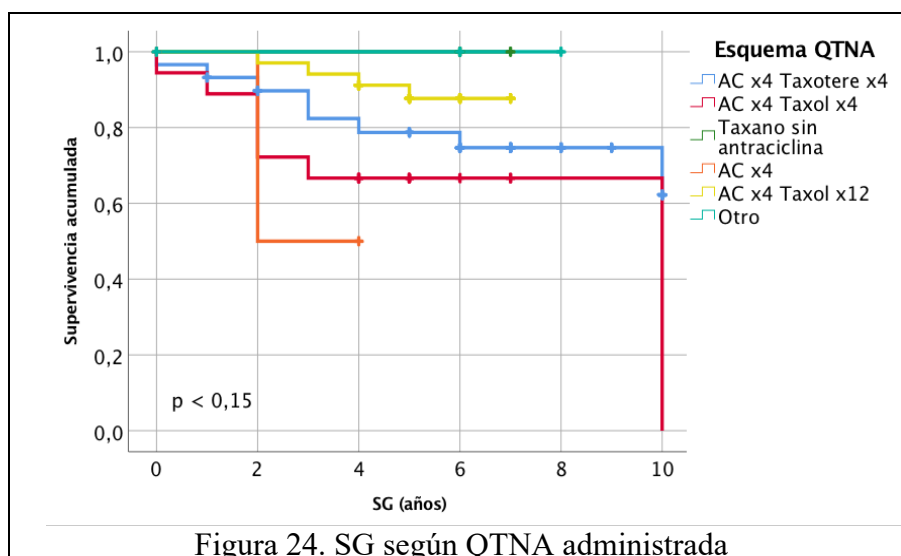


Figura 24. SG según QTNA administrada

Al estudiar el valor de la RPc en los esquemas de QTNA administrados, se obtuvo:

- AC x4 Taxotere x4: una SLE a los 5 y 10 años del 90% ($p < 0,116$) y una SG a los 5 y 10 años del 90% ($p < 0,245$) para las que alcanzaron la RPc. En el caso de las pacientes que no alcanzaron la RPc, se obtuvo una SLE a los 5 y 10 años del 67,3 - 61,2 % y una SG a los 5 y 10 años del 75,5 - 61,2%.
- AC x4 Taxol x12: una SLE a los 5 y 10 años del 92,3% ($p < 0,124$) y una SG a los 5 y 10 años de 100% ($p < 0,106$) en las pacientes con RPc. En cuanto a las que no alcanzaron la RPc, presentaron una SLE a los 5 y 10 años de 76,2 - 71,4% y una SG a los 5 y 10 años del 81%.
- AC x4 Taxol x4: una SLE a los 5 y 10 años de de 66,7% ($p < 0,982$) y una SG a los 5 y 10 años de 33,3% ($p < 0,219$) en pacientes con RPc. En las pacientes que no obtuvieron RPc, presentaron una SLE a los 5 y 10 años del 53,3% y una SG a los 5 y 10 años del 66,7%.

Sin embargo, si se agrupan todas las pacientes que alcanzaron la RPc con esquemas de QTNA basados en antraciclinas seguidas de taxanos, se obtienen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SLE a los 5 y 10 años del 88,5% con una $p < 0,023$. En la pequeña minoría que no recibió este esquema de tratamiento no se alcanzó la RPc en ningún caso.

Asimismo, se analizó si completar el esquema de QTNA asociaba mayores supervivencias, obteniendo una SLE a los 10 años del 73,2% para las pacientes que lo completaron vs. del 45,5% para las que no lo hicieron, con significación estadística, $p < 0,003$.

En un análisis multivariante para SLE mediante el modelo de regresión de Cox [Tabla 13] se comprobó cómo la presencia de RPc ($HR=0,28$) y los estadios precoces ($HR=0,36$) se comportaron como factores protectores de progresión, presentando significación estadística. Del mismo modo, los esquemas de QTNA basados en antraciclinas seguidas de taxanos ($HR=0,75$) y la positividad para HER2 ($HR= 0,84$) fueron factores protectores de recurrencia, frente al subtipo tumoral triple negativo que supuso un factor favorecedor de recidiva.

VARIABLE			p	Exp	IC 95%
RPc		-1,278	0,034	0,278	0,09-0,91
Estadio	Precoz	-1,020	0,004	0,361	0,18-0,72
	Avanzado	1,020	0,004	2,722	1,39-5,52
Receptores	HER2 positivo	-0,175	0,668	0,840	0,38-1,87
	Triple negativo	0,659	0,100	1,933	0,88-4,24
QTNA	Antraciclinas+Taxanos	- 0,289	0,632	0,749	0,23-2,44
	Otro esquema	0,289	0,632	1,335	0,41-4,36

Tabla 13. Regresión de Cox para estadios, receptores, QTNA.

Discusión

La quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama es el tratamiento de elección para tumores en estadios localmente avanzados, pues tal y como ya se ha comentado, es capaz de mejorar las opciones quirúrgicas al aumentar el porcentaje de cirugías conservadoras y de permitir la resección de tumores inicialmente inoperables. Además, es una buena indicadora de la respuesta tumoral a corto plazo al permitir tanto adecuar el tratamiento ante la falta de respuesta, como adaptarlo en función de las características fenotípicas de cada tumor; pero fundamentalmente, es ideal para predecir los factores pronósticos y predictivos que se relacionarán con una mejor respuesta, y que a su vez estarán relacionados con mayores periodos de supervivencias ⁽¹⁶⁾. En este sentido, alcanzar la RPc continúa siendo actualmente el factor de mejor pronóstico y que más significativamente aumenta la SLE y SG, especialmente si ésta se consigue en los subtipos HER2 positivos y triple negativo.

En esta discusión pretendemos relacionar y comparar los resultados obtenidos en nuestra muestra con los expuestos en los estudios más recientes, y así esclarecer los objetivos inicialmente propuestos.

La incidencia de cáncer de mama en la población general se sitúa entre los 45 y los 65 años ⁽¹⁾, por lo que la mayor parte de ellos están relacionados con la menopausia; a diferencia de nuestra población, cuyo pico se alcanza a los 40-45 años, y donde el 64% de la muestra tiene menos de cincuenta años.

Esto puede estar en relación con que las pacientes candidatas a QTNA se hallan fuera del programa de detección precoz del cáncer de mama y suelen presentar, en su mayoría, tumores grandes y agresivos, que deben tratarse a edades más precoces y en las que se hace evidente un tratamiento quirúrgico inmediato. Así, la edad joven al diagnóstico permite la administración de tratamientos quimioterápicos intensivos con intención de preservar la mama en estas pacientes.

Como se ha observado, un 21,7% de la muestra presentó una RPc a la neoadyuvancia (ypT0 o ypTis, N0), muy similar a la alcanzada en otros estudios (Bonnetoi et al., 2014 ⁽¹⁷⁾), donde se registraron tasas alrededor del 18%. Alcanzar la RPc es un marcador de buen pronóstico a corto plazo, relacionado con mayores supervivencias a largo plazo, particularmente en los subtipos HER2 y triple negativo. Por ello, conocer qué factores y en qué medida pueden estos predecir la respuesta a la QTNA es de gran significación pronóstica. En vistas de comprobar qué entidades fueron las que más se asociaron a esta situación, se estudiaron varios factores, llamados pronósticos o predictivos de buena respuesta, como la clasificación inmunofenotípica, edad al diagnóstico, grados histológicos, índices de Ki-67, estadios al diagnóstico, esquemas de QTNA, entre otros.

La mayor parte de los tumores de nuestra muestra se clasificaron mediante estudios inmunohistoquímicos como luminales B (43,4%), seguido de triple negativo (24,1%), luminal A (22,5%). El menos frecuente fue el HER2 positivo/RRHH negativo (10%), sin embargo, los tumores que sobreexpresaron el receptor HER2 suponen el 39,2% de la muestra.

En primer lugar, comprobamos que existía una gran variabilidad de RPc entre los diferentes subtipos moleculares, que además se encontraban estadísticamente relacionadas entre ellas con un p valor <0,02.

Los tumores que expresan receptores de hormonas de estrógenos y/o progesterona han sido considerados como poco respondedores a la quimioterapia neoadyuvante en numerosos estudios, siendo un factor predictivo de peor respuesta, tal y como describieron Minckwitz G et al., 2012 ⁽¹¹⁾. Sin embargo, este hecho no ha sido concluyente en nuestro estudio (p<0,145) a pesar de que existiera una tendencia a responder mejor a la QTNA en tumores hormonalmente negativos (29,3% vs. 17,7%).

Al contrario de lo que ocurre con los receptores de hormonas, la expresión del receptor HER2 es un factor predictivo de buena respuesta a la QTNA, considerado en ocasiones como

independiente ⁽¹⁸⁾. Incluso previo a la introducción de los anticuerpos monoclonales antiHER2, ya se había descrito su expresión como factor predictor de mejor respuesta ⁽¹⁹⁾. Nuestra serie está en consonancia con estos resultados, comprobando que tumores que sobreexpresaron este receptor respondieron significativamente mejor; tanto es así, que se registraron respuestas completas en el 36,2% de los subtipos que expresaron este receptor, en contra de un 12,3% de respuestas en tumores HER2 negativo ($p < 0,002$).

En último lugar con relación a los subtipos, destacar que no pudimos ratificar que aquéllos que no expresaran marcadores de hormonas de estrógenos y/o progesterona, ni receptor HER2, es decir, los denominados triple negativos, estuvieran asociados estadísticamente a mayores tasas de respuesta a la QTNA. Cuando este tipo de tumor no alcanza la RPc tiene peores tasas de supervivencia a largo plazo; en contraste con aquellos que la consiguen, en cuyo caso su pronóstico mejora significativamente. En nuestra población, las pacientes triple negativo alcanzaron un 24,1% de RPc, no resultando estadísticamente significativo seguramente en relación al pequeño tamaño muestral del que disponemos.

En resumen, hallamos porcentajes de respuesta a la QTNA mayores cuando agrupamos los subtipos HER2 positivos y triple negativos (36,2% y 24,1%, respectivamente), que en subtipos luminales HER2 negativo (6,8%), en consonancia con la literatura (Cortázar et al., 2014 ⁽²⁰⁾).

Algunos escenarios futuros se plantean el estudio de otros biomarcadores que en los últimos ensayos más novedosos han demostrado asociación a mayores tasas de RPc, como los linfocitos infiltrantes tumorales (TILS), particularmente en tumores triple negativo y HER2 positivo, la detección en sangre de enfermedad residual mínima a través del ADN tumoral circulante; todo ello en vistas de mejorar el pronóstico a largo plazo de las pacientes ⁽²¹⁾.

En otro orden de ideas, según se recoge en la bibliografía, pacientes jóvenes, menores de 50 años, suelen asociar tasas más altas de RPc a la QTNA, a pesar de que inicialmente fuesen tumores más agresivos, como describieron Huober et al., 2010. Sin embargo, de la misma forma que otros estudios ⁽¹¹⁾, nuestra muestra no encontró diferencias estadísticamente significativas a este respecto ($p < 0,630$) cuando comparamos los dos grupos de edad; no obstante, contrario a la literatura, se observaron porcentajes de respuesta ligeramente superiores en el grupo de mayores de cincuenta años (23,9% vs. 20,3%).

De acuerdo con el ensayo Tan MC et al. ⁽²²⁾, los tumores con grado histológico elevado se comportan como predictores de RPc, presentando en nuestro caso un 30% de respuestas en el caso de grado III y un 8,3% para el grado II. Otros estudios describen el grado histológico agresivo como un factor independiente de RPc ⁽²³⁾. Cabe citar aquí una de las limitaciones del estudio, pues no es posible valorar con significación estadística el grado de respuesta real de los tumores histológicamente más agresivos al no estar disponibles en los informes de anatomía patológica.

Por otro lado, un nivel alto de Ki-67, como marcador proliferativo tumoral, aun habiéndose relacionado con un pronóstico adverso, asocia mayores tasas de RPc. No existe aún un consenso acerca del punto de corte a partir del cual el Ki-67 se considera alto para comportarse como un factor predisponente de respuesta a la neoadyuvancia, de manera que según el estudio Pérez Mies, B. ⁽²⁴⁾, se obtuvo un 73% de RPc para los Ki-67 >30%. En nuestra serie, se ha estudiado el Ki-67 tomando varios puntos de corte como referencia (<10%, 10-20%, 20-50%, >50%), para así comprobar que existe correlación con la bibliografía expuesta. En este sentido, un 81,3% de las RPc se presentaron en niveles de Ki-67 >20%. Particularmente, el subgrupo de Ki-67 >50% consiguió un 30,6% de RPc. Aunque no se encontrara significación estadística, se observó una mayor tasa de respuestas cuanto mayor era el índice de proliferación, como describe la literatura.

En consonancia con este tema, se estudió también el grado de proliferación Ki-67 que presentaba el tumor tras haber recibido quimioterapia neoadyuvante. Su determinación es considerada útil para predecir el pronóstico en pacientes que no logran RPc ⁽²¹⁾. Aquéllas cuyo estudio del lecho tumoral expresara índices de proliferación >50% tenían más probabilidades de recurrir, y por ende una menor SLE (45,5%), mientras que índices <10% asociaron SLE del 100% a los 10 años, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,009$).

En nuestra serie, el 52,5% de las pacientes que se trataron con QTNA se diagnosticaron en estadios precoces [I-II] al diagnóstico. No obstante, la indicación clásica de la QTNA abarca los estadios localmente avanzados y/o tumores inicialmente inoperables ⁽⁵⁾. Al analizar las RPc, se observó que los estadios precoces obtuvieron un 23,4% de las mismas frente al 19,3% obtenidas en los estadios avanzados, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,549$).

Los esquemas de QTNA empleados han diferido en los distintos estudios realizados a través de los últimos años. El estudio NSABP B-18⁽⁷⁾ realizado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica en 1997 analizó las tasas de RPc tras administrar a las pacientes cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) preoperatorios, obteniendo respuestas patológicas completas del 9%. Años posteriores, el ensayo NSABP B-27 ⁽²⁵⁾ consiguió tasas de RPc mayores (26,1%) adicionando cuatro ciclos de docetaxel (taxotere) preoperatorios a los ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida. La totalidad de las RPc alcanzadas en nuestro estudio habían recibido un esquema secuencial de antraciclinas y taxanos. Las pacientes a las que se les administró el esquema AC x4 seguido de taxol x12 alcanzaron un 38,2% de RPc; un 16,9% con el esquema AC x4 seguido de taxotere x4; y un 16,7% las que recibieron AC x4 seguido de taxol x4.

Del mismo modo, se evaluó el porcentaje de respuestas que se alcanzaron según si se había completado o no el esquema de QTNA, observándose que las RPc que se hallaron fueron independientes de este factor ($p < 0,645$). Por tanto, concluimos que completar todas las sesiones de quimioterapia no supuso un factor predictor de respuesta tumoral para nuestras pacientes.

Por otro lado, las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante se benefician de un mayor porcentaje de cirugías conservadoras, que son posibles gracias a un diagnóstico precoz aunado al auge de nuevas técnicas quirúrgicas, que permiten a la mujer preservar su mama en condiciones similares a su apariencia antes del tratamiento ⁽¹⁶⁾.

Casi la mitad de las pacientes de nuestro estudio (45,8%) se beneficiaron de una técnica quirúrgica conservadora. El propósito de este procedimiento es conservar la mama con un índice de curación similar al que proporcionaría una cirugía completa de mama, sin que esto influya en el pronóstico a largo plazo. Sin embargo, según señalan determinadas revisiones, existe una tasa de recidiva ipsilateral en cirugías conservadoras llevadas a cabo tras QTNA del 10,7% frente a un 7,6% en la quimioterapia adyuvante ⁽²⁶⁾, propiciado por diversos factores no modificables, como la multicelebridad y multifocalidad del tumor, microcalcificaciones dispersas, grados histológicos agresivos; y otros potencialmente modificables con el tratamiento, como márgenes positivos o escasos ($< 5\text{mm}$), entre otros. ^(26, 27).

En nuestra población, se registraron un total de cuatro recurrencias a nivel local, que suponen un 3,3% de la muestra, de las cuales dos habían sido operadas mediante tumorectomía,

hallando cifras inferiores a las descritas ⁽¹⁰⁾. Ninguna de las cuatro había alcanzado una respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante.

Se constataron en total 34 progresiones a distancia, de las cuales tres habían sido consideradas respuestas completas (ypT0, N0); dos de ellas triple negativo y una HER2 positivo. Del mismo modo, se comprobó que el 88,5% de las RPc no experimentaron recurrencias; reforzando el carácter predictivo que presenta la RPc a la hora de advertir posibles eventos metastásicos ($p < 0,004$) ⁽¹⁰⁾.

A lo largo de los últimos años, se ha intentado demostrar una asociación significativa entre la respuesta a la QTNA y la supervivencia, en contraste con aquellos pacientes que presentan enfermedad residual tras la misma. De esta manera, el análisis de la RPc como principio pronóstico ha supuesto la encrucijada final de múltiples estudios, hasta el punto de que las agencias reguladoras de los medicamentos -FDA y EMA-, han considerado la RPc como objetivo principal de los ensayos de neoadyuvancia como subrogado de la SLE.

En nuestra serie, las pacientes que alcanzaron la RPc presentaron supervivencias a los 10 años de seguimiento superiores (SLE y SG del 85%, con significación estadística sólo para SLE, $p < 0,023$) que las que presentaron enfermedad residual tras la QTNA (SLE del 68% y SG del 75%) de forma dispar entre los distintos subtipos moleculares, tal y como se había enunciado en la revisión de la literatura científica reflejada en la introducción ⁽¹¹⁾.

Según von Minckwitz G ⁽¹¹⁾, los tumores con receptores de estrógenos y/o progesterona positivos (denominadas luminales) tenían una SLE a los 5 años del 85%, presentando buen pronóstico independientemente de si habían alcanzado la RPc. Sin embargo, no alcanzar la RPc en tumores triple negativo y HER2 positivo se correlaciona con un pronóstico adverso en cuanto a SLE. Resultados similares se han obtenido en nuestro estudio, donde la RPc proporciona mayores supervivencias, incluso en el subtipo luminal. Así, el subtipo RRHH positivo/HER2 negativo fue el grupo que presentó mayor SLE, seguido de los subtipos HER2 positivo ($p < 0,005$) y finalmente los triple negativo; estos últimos con peor pronóstico que los subtipos anteriores a pesar de haber alcanzado la RPc, pero con mayores supervivencias que los que no lograron la respuesta completa ypT0/ypTis, N0.

En la bibliografía citada ⁽⁵⁾ se ha visto que los tumores con tamaños > 2 cm post QTNA presentan peor pronóstico que los tamaños tumorales más pequeños. Nosotros hemos analizado las RPc en función de los estadios tumorales para esclarecer cuáles presentaban mejor

evolución. Así, se hallaron supervivencias ligeramente superiores en las pacientes con estadios precoces que habían alcanzado la RPc (SLE a los 10 años del 93% y SG a los 10 años del 100%) que en las pacientes con estadios avanzados que también presentaron RPc (SLE 82% y SG del 72,7%), pero en ningún caso se halló significación estadística.

Finalmente, tal y como se comentó anteriormente, a pesar de que el ensayo NSABP B-27⁽²⁵⁾ demostró que la adición de taxanos al régimen de antraciclinas recababa mayores tasas de respuestas patológicas completas, no pudo verificar que alcanzar esta RPc se tradujera en mayores tasas de supervivencias (SLE, SG) ($p > 0,05$). Analizando los resultados de nuestras curvas de Kaplan-Meier, tampoco obtuvimos diferencias significativas al estudiar los esquemas por separado. En los pacientes que alcanzaron la RPc con el esquema AC x4 taxotere x4 se obtuvo una SLE y SG a los 10 años del 90%; mientras que con el esquema AC x4 taxol x12 la SLE a los 10 años fue del 92,3% y la SG del 100%. El esquema que se seguía de taxol x4 alcanzó las tasas de supervivencia más bajas (SLE del 66,7% a los 10 años y SG del 33,3% a los 10 años) con posibilidad de deberse a que únicamente 18 pacientes recibieron este esquema de las cuales solo 3 lograron RPc. Sin embargo, al agrupar todos los esquemas de antraciclinas seguidos de taxanos, observamos que la respuesta completa tumoral a la QTNA se asociaba a mayor SLE con una $p < 0,023$.

Limitaciones del estudio

Teniendo en cuenta que el estudio realizado es de tipo observacional, existen limitaciones basadas en la subjetividad personal y en la insuficiente evidencia científica. Siendo un estudio unicéntrico, realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), es inevitable incurrir en sesgos de selección con un tamaño limitado de muestra final.

La descripción de los datos de las correspondientes pacientes, realizada de manera retrospectiva, dependía en numerosas ocasiones de informes dispares de anatomía patológica donde no se registraba el grado histológico ni el índice de proliferación tumoral de manera rutinaria. Además, estos informes no fueron informatizados hasta el año 2012, suponiendo un esfuerzo añadido en la recogida de datos. Todo ello ha influido significativamente a la hora de realizar el análisis y descripción de nuestra población, pues la muestra total de la que disponíamos para evidenciar la asociación de diversos factores con la RPc era insuficiente.

Por otro lado, el carácter retrospectivo del estudio conlleva largos periodos de seguimiento, con la consiguiente y eventual pérdida de datos de las pacientes que no terminaron su tratamiento en el Hospital Universitario de Canarias o que decidieron no continuar las revisiones oportunas en la Unidad de Mama y/o en el servicio de Oncología Médica y Radioterapia; es por ello que no se conoce el estado actual (libre de enfermedad, con enfermedad, o fallecimiento) de algunas de las pacientes que incluimos en el estudio, y que por tanto, fueron excluidas del análisis de supervivencias (SLE y SG).

Del mismo modo, no existe homogeneidad entre los esquemas de QTNA administrados, pues, a pesar de que el esquema de antraciclinas seguido de taxanos fue el más ampliamente administrado (93% de la muestra), los esquemas han ido cambiando a lo largo del tiempo, variando con ello las características propias de las pacientes y de sus tumores. Asimismo, las pacientes que fueron tratadas en otro Hospital no se adaptaban a los protocolos del momento, siendo además difícil conocer si cumplieron los esquemas pautados.

Conclusiones

1. Se constató una respuesta a la QTNA distinta en función de los subtipos moleculares ($p < 0,0023$) que refuerza la heterogeneidad entre ellos.
2. Los factores que parecieron asociarse a mayores porcentajes de RPc fueron: edades avanzadas, histología ductal, la afectación de ganglios axilares, grados histológicos pobremente diferenciados, la expresión de altos índices de Ki-67, la negatividad para los receptores de estrógenos y progesterona y el subtipo histológico triple negativo.
3. El factor que se asoció a mayores porcentajes de RPc de manera estadísticamente significativa fue la positividad para el receptor HER2 ($p < 0,002$).
4. La terapia neoadyuvante con mayor tasa de respuestas completas fue el esquema secuencial consistente en adriamicina y ciclofosfamida x4 seguido de una dosis semanal de taxol (38,2%).
5. Las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama no metastásico que se beneficiaron de una terapia quimioterápica neoadyuvante obtuvieron tasas de respuesta similares independientemente del estadio clínico tumoral en el que se encontrasen al diagnóstico (23,8% en estadios precoces vs. 19,3% en estadios avanzados).

6. La obtención de un índice de proliferación celular Ki-67 elevado tras la administración de QTNA está asociado con menores tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) ($p < 0,001$). Particularmente, Ki-67 postQTNA $> 50\%$ se asoció a una supervivencia del 45,5% a los 10 años, mientras que índices $< 10\%$ obtuvieron supervivencias del 100% a los 10 años.
7. El subtipo HER2 positivo alcanza, de forma global, las mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad con supervivencias a los 10 años del 74,5%.
8. Alcanzar la RPc se traduce en mayores proporciones de SLE (88,5% a los 10 años, $p < 0,02$) y SG (88,5% a los 10 años) en todos los subtipos moleculares.
9. De los subtipos que alcanzaron la RPc, el subtipo RRHH positivo/HER2 negativo obtuvo las mayores tasas supervivencia libre de enfermedad a largo plazo (100% de supervivencia a los 10 años), seguido del subtipo HER2 positivo (94% a los 10 años, $p < 0,004$) y del subtipo triple negativo (71,4% a los 10 años).

¿Qué he aprendido realizando el TFG?

- Efectuar una búsqueda hábil sobre la literatura existente acerca de un contenido de investigación, y concretamente, sobre los factores predictivos y pronósticos de una respuesta adecuada a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama no metastásico, objetivo de este estudio.
- Formular una hipótesis de trabajo sobre la que planificar un estudio retrospectivo.
- El valor y la significación de la confidencialidad que ha de guardar el médico/investigador en el instante de la recogida de datos de los distintos pacientes.
- Aprendizaje y manejo del programa informático de estadística SPSS Statistics versión 25 ® para analizar los datos recogidos, comparar variables, interpretar los resultados y compararlos con los obtenidos por otras publicaciones científicas en los últimos años.
- Composición escrita del estudio mediante la disposición científica estandarizada, permitiendo comprobar los resultados extraídos y la bibliografía consultada.

Glosario

- CMNM: cáncer de mama no metastásico
- CDI: carcinoma ductal infiltrante
- CLI: carcinoma lobulillar infiltrante
- QTNA: quimioterapia neoadyuvante
- RRHH: receptores de hormonas
- RPc: respuesta patológica completa
- RE: receptores de estrógenos
- RP: receptores de progesterona
- HER2: receptor 2 del factor de crecimiento Epidérmico Humano
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- BAG: biopsia con aguja gruesa
- IHQ: inmunohistoquímica
- FISH: análisis por hibridación inmunofluorescente in situ
- SG: supervivencia global
- SLE: supervivencia libre de enfermedad
- ASCO: American Society of Clinical Oncology
- AC: doxorubicina (adriamicina) y ciclofosfamida
- Taxotere: docetaxel (taxano)
- Taxol: paclitaxel (taxano)
- NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
- FDA: Agencia de Medicamentos y Alimentación
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos

Bibliografía

1. McGuire, S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr, 2016;7(2):418-9.
2. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. Arbor. 2015;191(773):a234.

3. Halperin EC, Perez CA, Brady LW, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. E.U., 5a Edition 2008;1292-316.
4. Javier Rebollo López, F., Martín García de Arboleya, R., Rodríguez Rodríguez, et al. 2012. Quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Rev Senol Patol Mamar. 2012;25(2):54-9.
5. Cardoso, F. and Kataja, V. ESMO Essentials for clinicians breast cancer. 1st ed. Switzerland: Michele Ghielmini; 2019.
6. Won, H., Kim, Y., Kim, J., Chang, E., Na, S., Whang, I. and Lee, D. Clinical outcome and predictive factors for docetaxel and epirubicin neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer. TKorean J Intern Me. 2020.
7. B. Fisher, J. Bryant, N. Wolmark, E. Mamounas, A. Brown, E.R. Fisher, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol, 16 1998;2672-85
8. D. Mauri, N. Pavlidis, J.P. Ioannidis. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 2005;188-94.
9. Von Minckwitz, G., Huang, C., Mano, M., Loibl, S., Mamounas, E., Untch, M., Wolmark, et al., 2019. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 380(7): 617-28.
10. Dediu, M. and Zielinski, C. A Proposal to Redefine Pathologic Complete Remission as Endpoint following Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. Breast Care, 2019;15(1):67-71.
11. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-804.
12. M Sikov, W. General principles of neoadjuvant management of breast cancer. UptoDate. 2020.
13. Gnant, M., Thomssen, C. and Harbeck, N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. Breast Care, 2015;10(2):124-30.
14. Egner, J. AJCC Cancer Staging Manual. JAMA, 2010;304(15):1726.

15. Wolff, A., Hammond, M., Allison, K., Harvey, B., Mangu, P., Bartlett, J., Bilous, M., Ellis, I., Fitzgibbons, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-22.
16. Velasco Capellas M, Martínez Peralta S, Cerdà Serdá P, Estival González A, Fernández Bruno M, Lianes Barragan P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Senol Patol Mamar.* 2012;25(1):14-21.
17. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1128-36.
18. Iwase, S., Yamamoto, D., Kuroda, Y., Kawaguchi, T., Kitamura, K., Odagiri, H., Teramoto, S., Akazawa, K. and Nagumo, Y. Phase II Trial Of Preoperative Chemotherapy For Breast Cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 Trial. *Anticancer Research.* 2011;3:1483-8
19. Rouzier, R. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5678-85.
20. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lanceta* 2014;384:164-72.
21. Tanei T, Shimomura A, Shimazu K, Nakayama T, Kim S, Iwamoto T et al. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J of Surg Oncol.* 2011;37(2):155-61.
23. Tan, M., Al Mushawah, F., Gao, F., Aft, R., Gillanders, W., Eberlein, T. and Margenthaler, J. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2009;198(4):520-5.
24. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm D et al. Effect of neoadjuvant anthracycline–taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):133-40.

25. Pérez Mies, B., Martínez Jañez, N. and López Rodríguez, M.. Neoadyuvancia en mama 10 años de experiencia en el hospital Ramón y Cajal. 2020 [online] Congresodelamama.org.
26. Rastogi, P., Anderson, S., Bear, H., Geyer, C., Kahlenberg, M., Robidoux, A., Margoese, R., et al. 2008. 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.
27. Zaharia M, Gómez H. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013;30(1):73-8.