



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA.

**“BIOLOGÍA MOLECULAR: RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”**

Autora: Dra. Cabrera Brenda Magali.

Tutor: Dr. Tabares Gonzalo. Centro formador:

Hospital Provincial del Centenario.

ABRIL 2023

AGRADECIMIENTOS:

Quería dedicar unas palabras principalmente a las personas que me acompañaron a lo largo de este camino.

En especial dedicación a mi familia que me dio siempre el apoyo emocional y la contención para poder superar día a día otro logro más a lo largo de mi carrera. Gracias por convertirme en la persona que soy hoy e inculcarme siempre los valores de respeto, amor y confianza entre otros.

A mis amigas de siempre que confiaron en mí y estuvieron en cada momento para darme una palabra de aliento, un abrazo o simplemente su compañía

Agradecer al Hospital provincial del Centenario como centro formador ya que me brindo las herramientas fundamentales para poder desarrollarme y amar esta profesión.

Gracias a mis compañeras de residencia con las que encontré un sentido de hermandad y un vínculo más allá de lo profesional.

También quería agradecer a sofí, quien se convirtió en mi amiga, me apoyo e hizo que mis días fueran siempre más livianos.

A mi tutor de tesis por la dedicación y el tiempo que me brindo para poder entregar este proyecto.

Gracias a todos en mayor y menor medida por acompañarme en la vida y la formación de esta profesión que tanto elegí. Muchas gracias.

INDICE: INTRODUCCIÓN:.....	¡Error! Marcador no definido.
1.EPIDEMIOLOGIA:.....	7
2.CLASIFICACION:.....	11
2.1 CLASIFICACION HISTOLOGICA:	11
2.2 CLASIFICACION INMUNOHISTOQUIMICA Y MOLECULAR:	12
2.2.1 BIOMARCADORES	12
2.2.2 SUB TIPOS MOLECULARES:.....	14
2.3 GRADOS HISTOLOGICOS:	17
3. ESTADIFICACION:.....	18
4. TRATAMIENTO:	20
4.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:	20
4.2. EVALUACIÓN DE LA AXILA:	23
4.3 TRATAMIENTO SISTEMICO NEOADYUVANTE:	24
5. IMPLICANCIAS QUIRÚRGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE:	27
6. RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE:.....	28
6.1 VALORACIÓN CLÍNICA:	29
6.2 VALORACIÓN PATOLÓGICA:	29
7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE SEGÚN SUB TIPO MOLECULAR Y CLASIFICACION HISTOLOGICA:	32
8. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE VS ADYUVANTE:.....	35
9.TRABAJO DE CAMPO: Evaluación de la respuesta clínica y patológica en paciente sometidas a neo-adyuvancia como tratamiento primario del cáncer de mama, en el servicio de ginecología del Hospital provincial del Centenario de Rosario	38
10.CONCLUSION:	43
11.BIBLIOGRAFIA:	45

Abreviaturas:

RE: RECEPTOR DE ESTROGENO

RP: RECEPTOR DE PROGESTERONA

HER 2: RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO

TN: TRIPLE NEGATIVO.

TC

CC: CIRUGIA CONSERVADORA.

MT: MASTECTOMIA

SLR: SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA

SG: SOBREVIDA GLOBAL.

RT: RADIOTERAPIA.

CMI: CANCER DE MAMA INFLAMATORIO.

NAC: TERAPIA SISTEMICA NEOADYUVANTE.

AC: QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

SLE: SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD.

QT: QUIMIOTERAPIA.

PCR: RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA.

CCR: RESPUESTA CLINICA COMPLETA.

BGC: BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA.

DA: DISECCION AXILAR.

RCB: CARGA RESIDUAL DE CANCER

RESUMEN:

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública y es la primera causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer adulta a nivel mundial y representa más de dos millones de casos al año.

La supervivencia de este cáncer está en razón directa con el estadio y con el tratamiento efectuado. Si el cáncer se diagnostica en un estadio temprano y sin afectación ganglionar, la supervivencia a los cinco años alcanza un 87%; sin embargo, si existe afectación ganglionar, solo alcanza el 47%.

A nivel molecular, es una enfermedad heterogénea, las características moleculares incluyen la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), la activación de receptores hormonales y o mutaciones BRCA. Es así que las diferentes estrategias de tratamientos difieren según el sub tipo molecular.

En el cáncer de mama incipiente sin metástasis, las mujeres con tumores que se consideran operables se someten a cirugía, sin embargo, la mayoría necesitan algún tipo de tratamiento con terapia sistémica.

La quimioterapia neo adyuvante ha sido aceptada como estándar no solo en enfermedad localmente avanzada si no también como estándar para pacientes HER2 + y tumores triple negativos, incluso aun cuando la enfermedad sea operable. La evaluación de la misma se determina de acuerdo a la respuesta tanto clínica y patológica posterior.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en términos de su presentación clínica, comportamiento biológico y respuesta a los tratamientos. A lo largo de las últimas décadas, los avances en la comprensión de la biología tumoral y la evolución de las estrategias terapéuticas han permitido un enfoque más personalizado. Entre las innovadoras modalidades de tratamiento, la terapia neoadyuvante se ha destacado como una herramienta crucial en la lucha contra el cáncer de mama.

La misma implica la administración de tratamientos sistémicos antes de la cirugía, y no solo busca reducir el tamaño tumoral y permitir un enfoque quirúrgico más conservador, sino que también proporciona una oportunidad única para evaluar la respuesta tumoral según los diferentes subtipos moleculares.

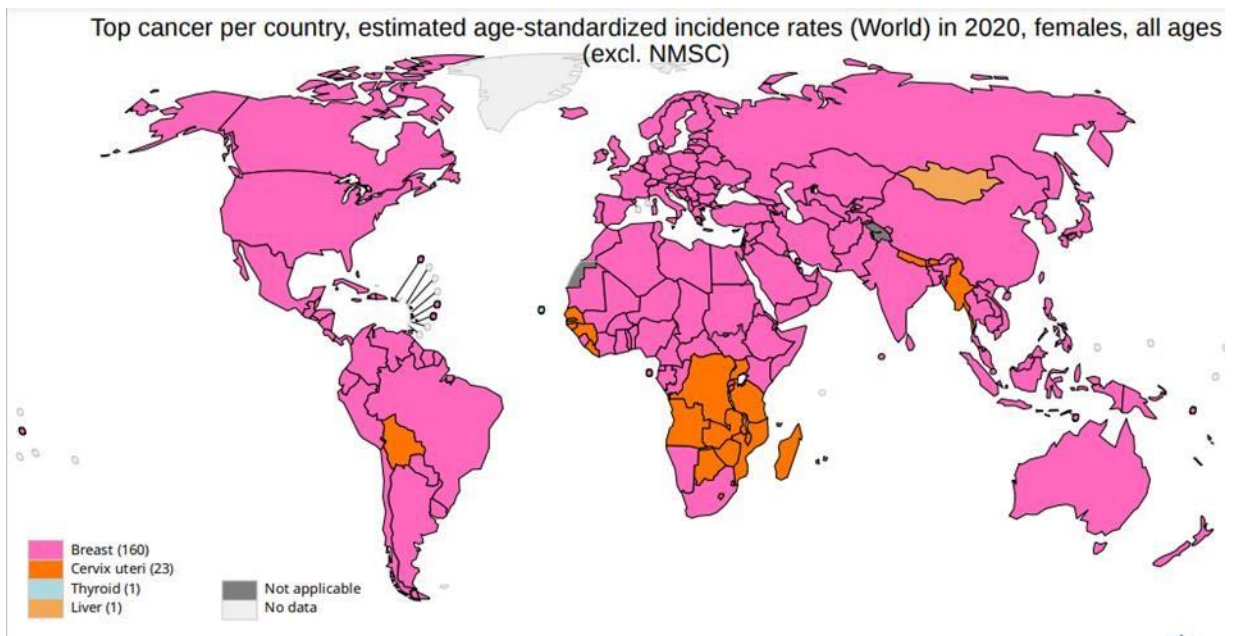
La variabilidad biológica del cáncer de mama se refleja en su diversidad de subtipos moleculares. Cada uno presenta características únicas que influyen en su comportamiento biológico y en la respuesta a los tratamientos. En este contexto, la evaluación de la respuesta patológica según el subtipo molecular se ha convertido en un área de interés fundamental en la oncología.

Los objetivos de esta revisión son: (general y específicos)

- Conocer la clasificación molecular del cáncer de mama
- Determinar la selección de pacientes para elegir el tratamiento neoadyuvante.
- Evaluar la valoración de la respuesta tanto clínica y patológica.
- Proporcionar una visión integral de la relación entre la respuesta patológica y los subtipos moleculares.
- Exponer los resultados obtenidos de pacientes sometidas a quimioterapia y la respuesta tanto clínica como patológica en el Hospital provincial del Centenario durante un periodo de tiempo determinado.

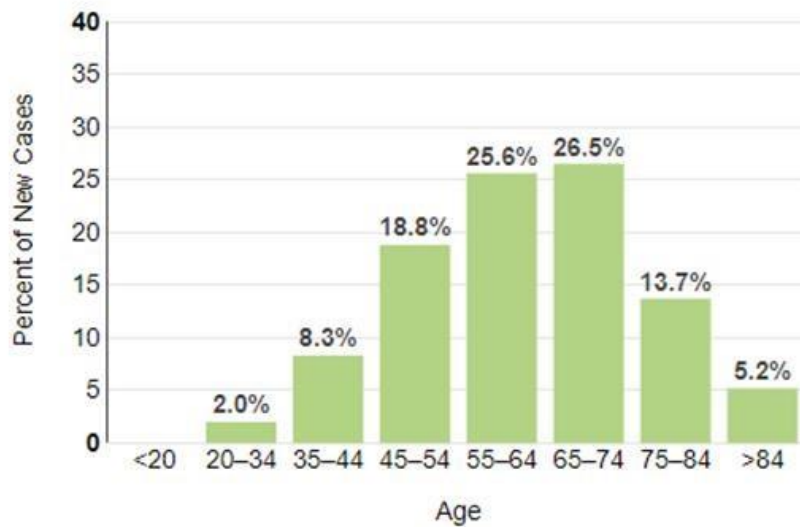
1.EPIDEMIOLOGIA:

El cáncer de mama es una patología de gran relevancia mundial, se ubica entre las primeras neoplasias malignas diagnosticadas, representando más de dos millones de casos cada año, siendo así también la principal causa de muerte en mujeres en todo el mundo.



Fuente: Observatorio Global del Cáncer, 2020

El mismo se diagnostica mayormente entre los 65 y 74 años con una edad mediana en el momento del diagnóstico de 63 años.¹



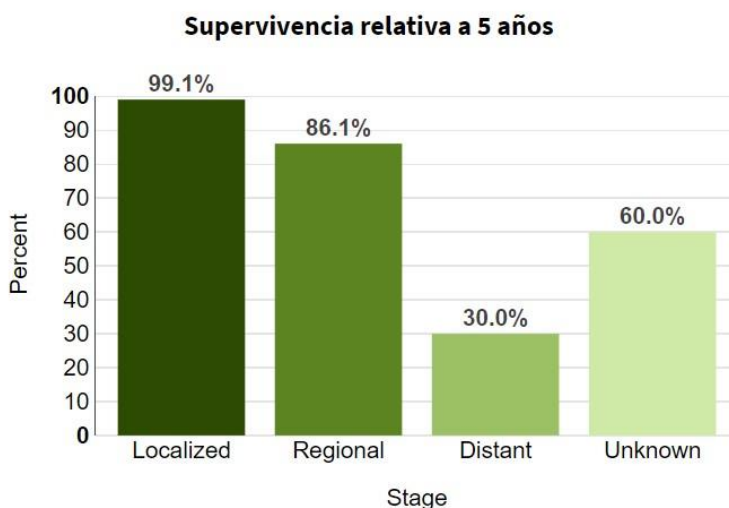
Fuente: SEER 22 2015–2019.

Con respecto a la supervivencia la misma suele ser buena. Sin embargo, las mujeres que son diagnosticadas a una edad avanzada pueden tener más probabilidades que las mujeres más jóvenes de morir a causa de la enfermedad. El 63,5% se diagnostica en el estadio local y la supervivencia relativa a 5 años para el cáncer de mama localizado es del 99,1 %.¹

Porcentaje de casos por etapa



Fuente: Porcentaje de casos por etapa, SEER, 8 2012–2018



Fuente: SEER 17 2012–2018.

En argentina la distribución de acuerdo a los diferentes sitios tumorales en el año 2020 estimados por la IARC muestra que el cáncer de mama, con 22.024 casos, fue el de mayor magnitud en el año, representando el 16,8% de todos los casos nuevos. Además, representó el 32,1% de todos los tumores malignos, con una tasa ajustada por edad de 73,1 casos por cada 100.000 mujeres. ²

En cuanto a la tasa de mortalidad se registró un descenso sostenido y significativo, a un ritmo de -1,03 % anual, evidenciando en 2019 una tasa ajustada de 16,93 defunciones por cada 100.000 mujeres.²

A lo largo del período 2002–2020, la mortalidad por cáncer de mama registró dos segmentos. El primero, desde el 2002 a 2017, con un descenso constante y significativo a un ritmo de -0,8 % anual; a partir de 2017 se observó un incremento del descenso, a un ritmo de -2,7% anual.

El número estimado de muertes en Argentina en el año 2020, fue de 6.821 muertes con un porcentaje de 19.9%.²

A nivel jurisdiccional, la tasa ajustada más elevada se registró en San Luis (22,3/100.000 mujeres), seguida La Pampa (19,5/100.000 mujeres) y La Rioja (18,8/100.000); mientras que la tasa más baja se registró en Jujuy (9,9/100.000 mujeres), siendo igual que el año anterior.²

En 2022, se estima que 4 millones de personas fueron diagnosticadas por esta enfermedad y 1,4 millones murieron por esta patología.

2. CLASIFICACION:

2.1 CLASIFICACION HISTOLOGICA:

Existen varios tipos histológicos de carcinoma de mama que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico.

Los carcinomas de mama in situ son ductales o lobulillar. Esta distinción se basa principalmente en el patrón de crecimiento y las características citológicas de las lesiones, más que en su ubicación anatómica dentro del sistema lobulillar ductal mamario.

Los carcinomas de mama invasivos constan de varios subtipos histológicos; los porcentajes estimados provienen de una serie contemporánea basada en la población de 135157 mujeres con cáncer de mama informadas a la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer entre 1992 y 2001:³

- Ductal infiltrante: 76 %
- Lobulillar invasivo: 8 %
- Ductal / lobulillar : 7 %
- Mucinoso: 2,4 %
- Tubular: 1,5 %
- Medular: 1,2%
- Papilar : 1 %

Otros subtipos, incluidos el cáncer de mama metaplásico y el cáncer de mama micropapilar invasivo, representan menos del 5 % de los casos.³

2.2 CLASIFICACION INMUNOHISTOQUIMICA Y MOLECULAR:

El análisis de los biomarcadores es fundamental ya que nos brindan información sobre el pronóstico, y sobre el tratamiento a elegir junto a otros factores.

Las determinaciones de los mismos se realizan bajo técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y se aplican tanto a las punciones, como a las piezas quirúrgicas o a las metástasis.

Esto permite clasificar a los cánceres de mama invasores en 4 sub tipos moleculares: luminal A, luminal B, HER 2, y triples negativos.

2.2.1 BIOMARCADORES

Receptores de estrógeno y progesterona:

El 80% de los pacientes presentan expresión tumoral de los receptores de estrógeno (RE) y el 60% receptores de progesterona (RP). Estos son un factor pronóstico favorable y predictivo para el tratamiento de los pacientes tanto en estadio temprano como avanzado.

La presencia de los mismos son un indicador en la respuesta hormonal e identifica los pacientes para los cuales la terapia endocrina es una opción tanto neoadyuvante como adyuvante.

No se emplea el mismo método para examinar los resultados del análisis en todos los laboratorios, y no siempre se tienen que notificar los resultados de la misma manera exactamente.

En relación a la Interpretación de las pruebas en 2020, se recomendó que los cánceres con 1 a 10 % de células teñidas para RE se informen como una nueva categoría (RE bajo positivo). Mediante algunas investigaciones se ha demostrado que cualquier resultado positivo, sin importar qué tan bajo es, sugiere que la terapia hormonal sería una opción para estas pacientes. Para descartar la terapia hormonal de lleno como opción, la puntuación debe ser "0".⁴ Sin embargo, si los pacientes con una expresión de

RE del 1 al 10 % no toleran el tratamiento por cualquier motivo, puede ser razonable interrumpir el tratamiento. ⁴

Por otra parte, la expresión de los RP está regulada por la de estrógenos, y está presente en un 60 a 70%. También se realiza por técnicas de IHQ y se utiliza como valor de corte 1 o mayor al 1%. ⁵

Algunos estudios sugieren que un nivel bajo de expresión de RP (menos del 20%) tendría implicancias negativas, por lo que se ha sugerido su inclusión para determinar el sub tipo luminal junto al KI 67.

Her 2:

Es un receptor de membrana con actividad tirosin-quinasa cuya activación estimula la proliferación, la angiogénesis, la motilidad celular, la resistencia a la apoptosis y el desarrollo de metástasis.

La sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) está presente en el 20 % de los pacientes y predice quienes se beneficiarán de la terapia dirigida por HER2. Estos tumores suelen ser negativos para RE y RP.

El aumento de la expresión del receptor se debe con mayor frecuencia (90-97%) a la amplificación génica. Su detección ayuda a determinar el pronóstico, predecir la quimio resistencia y seleccionar el tratamiento. ⁶

La estandarización de las pruebas IHQ para HER-2 es la mejor, sin embargo, el nivel 2+ frecuente requiere prueba FISH complementaria para verificar la amplificación génica. Esta combinación no es necesaria a nivel bajo (0-1+) o alto (3+) de reacciones inmunohistoquímica, porque la correlación con el estado de amplificación del gen es aceptablemente alta.⁶

Los tumores HER2 low se definen como aquellos cuyas células contienen niveles más bajos de la proteína HER2 en su superficie. Estos tumores representan alrededor del 50% al 60% de todos los cánceres de mama.

Hasta ahora, los cánceres con HER2 bajo se han tratado como si fueran HER2 negativos ya que las terapias dirigidas no fueron efectivas, sin embargo, actualmente gracias al estudio estableciendo en el ensayo aleatorizado DESTINY BREAST 04, se aprobó la utilización de trastuzumab junto a deruxotecam para pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido una o dos líneas previas de quimioterapia, los mismos era 1+ para HER2 en IHQ, o 2+ en IHQ con FISH negativo .^{7 8}

Ki 67:

Se usa para determinar la proliferación y predice la quimio sensibilidad. Sin embargo, es relevante sólo para cánceres de mama RE positivos y HER2 negativos.

El valor de corte es el 20% de núcleos teñidos en invasión de células tumorales; una fracción de <15, sea cual sea la intensidad, se considera de baja proliferación, y > 30% considera alta proliferación.

El alto índice de marcaje Ki-67 predice la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Una caída en Ki-67 durante la terapia endocrina preoperatoria se ha asociado con una respuesta tumoral patológica, además se estima que un Ki-67 persistentemente más alto después de la terapia endocrina preoperatoria a corto plazo predijo una supervivencia libre de enfermedad más corta.⁹

El Ki-67 alto se asoció con tumores más grandes, grado tumoral más alto, invasión vascular peritumoral y positividad para HER-2.⁹

2.2.2 SUB TIPOS MOLECULARES:

Según la determinación de los biomarcadores podemos establecer diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama:

Sub tipos luminales: se deriva de la similitud entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Por lo general, expresan citoqueratinas 8 y 18. Se los puede dividir en tipo A y B.

-Sub tipo luminal A:

Tienen una frecuencia del 50 al 60 %, presentan RE+ y RP+ (>20%), HER2 negativo, una proliferación baja (KI 67% <20%) y bajo grado histológico. Estos tipos de tumores suelen ser de mejor pronóstico y tienden a recaer tarde (después de 5 años de la primera presentación). La recaída es más frecuente a nivel óseo, presentando menor tasa de recaídas viscerales y sistema nervioso central.¹⁰ Por lo que en este grupo se recomienda según las Guías de ESMO y NCCN la utilización de plataformas para las siguientes situaciones:

- Decisión sobre Quimioterapia Adyuvante: para evaluar si una paciente con un tumor luminal A de riesgo intermedio se beneficiaría significativamente de la quimioterapia adyuvante. Si la puntuación genómica indica un riesgo bajo de recurrencia, se puede evitar la quimioterapia y optar por tratamientos menos agresivos.
- Pacientes Jóvenes: Donde la decisión de quimioterapia puede ser más difícil debido a la edad y la preocupación por la recurrencia, las pruebas genómicas pueden proporcionar información adicional para guiar la elección del tratamiento.
- Tumores Intermedios o de Riesgo Incierto: pueden ayudar a definir si el beneficio potencial de la quimioterapia supera los posibles efectos secundarios.
- Toma de Decisiones Compartida: Ayudan a proporcionar información objetiva sobre el pronóstico y el riesgo de recurrencia, permitiendo que el paciente y el médico decidan juntos sobre el mejor enfoque de tratamiento.
- Evaluación del Pronóstico: proporcionan información adicional sobre el pronóstico individual de la paciente, lo que puede influir en las decisiones sobre la intensidad y duración del tratamiento.

-Sub tipo luminal B:

Tienen una frecuencia del 20% presentan RE+ RP+(<20%), HER2 negativo, Ki 67% >20%, son tumores de grado histológico intermedio alto, con mayor tamaño tumoral y compromiso nodal e invasión linfa-vascular.

Representa el grupo de tumores luminales de peor pronóstico. Se benefician de la hormonoterapia y en mayor porcentaje de la quimioterapia si comparamos con el grupo

anterior. Aunque la recidiva ósea es frecuente, presentan mayor tasa de recidivas viscerales, y la supervivencia desde el diagnóstico de la recaída es inferior.

-Sub tipos HER 2:

Están presente en el 10 al 15 % de los pacientes y se caracteriza por una alta expresión de HER2 y grupos de genes proliferación y baja expresión de la luminal y grupos de genes basales. Estos tumores suelen ser negativos para RE y PR. Son tumores de crecimiento más rápido, con grado histológico intermedio alto y de peor pronóstico que los tumores luminales, sin embargo, presentan una terapia específica para HER2 que en las últimas décadas ha mejorado sustancialmente la supervivencia tanto en estadios precoces como en enfermedad avanzada.

Tienen alta tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia. La localización ósea es la más habitual para la enfermedad diseminada, siendo también más frecuente en este subtipo las recaídas viscerales si comparamos con el grupo anterior. Además, es el grupo que más frecuentemente afecta al SNC en las recaídas.¹⁰

-Sub tipos basales o triples negativos:

Representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de mama. Denominados así por su similitud al epitelio basal de las células del tejido mamario normal. Incluyen a los tumores triples negativos (RE-, RP-, HER 2 -) con alta sobreexpresión del ki 67%, estos subtipos son de peor pronóstico y suelen estar asociados a mutaciones del gen BCRA1. Su comportamiento es agresivo con altas tasas de recurrencia a distancia. La población afectada suele ser más joven.

En enfermedad localizada la quimioterapia es el único tratamiento disponible. Los esquemas con antraciclinas y taxanos son de primera elección en enfermedad avanzada, con la salvedad de las pacientes con mutación patogénica en BRCA que se prefiere tratamiento con sales de platino.¹¹

Se ha comprobado que este tipo de tumores presenta lesiones muy heterogéneas entre sí dentro de este grupo, con características y agresividad muy diferentes que comparten un abordaje similar a día de hoy. por lo que además se los puede sub clasificar actualmente en

4 sub tipos basal-like1, basal-like2, mesenquimal, y receptor de andrógeno luminal, los cuales difieren en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y supervivencia.¹²

2.3 GRADOS HISTOLOGICOS:

Está determinado por el sistema de gradación Nottingham (llamado también modificación de Elston-Ellis del sistema de gradación de Scarff-Bloom-Richardson). Este sistema da un grado a los tumores basándose en las siguientes características: la proporción de células cancerosas que están en formación de túbulos, anisocariosis y el número de mitosis.

A cada una de las categorías se asigna una puntuación del 1 al 3; una puntuación de "1" significa que las células y el tejido del tumor se ven en su mayoría como las células y el tejido normal, y una puntuación de "3" significa que las células y el tejido se ven anormales en su mayoría. Las puntuaciones para las tres categorías se añaden luego, lo que da un resultado del 3 al 9.¹³ Hay tres grados posibles:

- Grado 1 o bien diferenciado (puntuación de 3, 4 o 5). Las células son de crecimiento más lento y se parecen más al tejido mamario normal.
- Grado 2 o moderadamente diferenciado (puntuación de 6, 7). La velocidad de crecimiento de las células y su aspecto corresponden a un valor entre los grados 1 y 3.
- Grado 3 o pobremente diferenciado (puntuación de 8, 9). Las células cancerosas se ven muy diferentes a las células normales y probablemente crecerán y se propagarán más rápido

El grado tumoral refleja la agresividad potencial del cáncer de mama y es un factor pronóstico fuerte.¹⁴

3. ESTADIFICACION:

El cáncer de mama se ha estadificado usando el sistema de estadificación TNM del AJCC desde el año 1977 basándose en factores anatómicos: la extensión del tumor primario (T), la diseminación a ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M), el mismo es un sistema internacionalmente aceptado que se utiliza para determinar la etapa de la enfermedad y permitió a los médicos estandarizar el tratamiento y evaluar los mismos. ^{15 16}

Los avances en la biología tumoral y los marcadores biológicos de pronóstico como el receptor de estrógeno y receptor de progesterona, HER2/neu y Ki-67 han permitido comprender por qué pacientes con etapas similares tuvieron resultados significativamente diferentes. La actualización más reciente del sistema integra la estadificación anatómica con la estadificación pronóstica, que usa el grado del tumor, los receptores hormonales y la expresión de oncogenes, y pruebas multigénicas. ¹⁷

La estadificación anatómica TNM se clasifica además en: estadificación clínica, que se basa en el examen físico, la obtención de imágenes y la biopsia de las áreas afectadas; la estadificación patológica, que se determina después de que un paciente se haya sometido a una cirugía para extirpar el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales; y la estadificación posterior a la terapia neoadyuvante.

Con respecto a la estadificación pronóstica: encontramos en ella la evaluación de diferentes parámetros como:

- Expresión del receptor de estrógeno y del receptor de progesterona.
- Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2): La amplificación génica o la sobreexpresión de proteínas del oncogén HER2 en pacientes no tratadas, ya sea con ganglios positivos o negativos, se ha asociado con un peor pronóstico. ¹⁸ Dado que la positividad de HER2 se asocia con una pobre diferenciación, es más probable que se observe en el carcinoma ductal invasivo de alto grado que en el carcinoma lobulillar invasivo. Además, también se asocia con mayores tasas de proliferación celular y negatividad del receptor hormonal. ¹⁹

- Grado histológico: está definido por el sistema de clasificación histológica de Scarff, Bloom y Richardson y estandarizado por el grupo de Nottingham , se determina evaluando las características morfológicas (es decir, la formación de túbulos, el recuento mitótico y la variabilidad y el tamaño y la forma de los núcleos celulares). Independientemente de la terapia hormonal o la quimioterapia, los tumores de alto grado o pobremente diferenciados tienen un peor pronóstico que los tumores de bajo grado o bien diferenciados.^{16 17}
- Los paneles multigénicos se pueden utilizar para obtener niveles de expresión de múltiples genes en tejido de cáncer de mama. Muchos de estos son útiles para la evaluación del pronóstico; en particular, el Oncotype DX Breast Recurrence Score, que mide 21 genes para predecir la probabilidad de recurrencia. A pesar de esto, una desventaja de es el costo sustancial actualmente asociado con su uso.²⁰

4. TRATAMIENTO:

La elección del tratamiento debe realizarse de manera multidisciplinaria incluyendo oncología quirúrgica, radioterápica y médica, el grupo de mastólogos y cirujanos reconstructivos, de esta forma se ha logrado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

El cáncer de mama no metastásico se considera ampliamente en dos categorías:

- Estadio temprano: esto incluye pacientes con estadio I, IIA o un subconjunto de enfermedad en estadio IIB (T2N1).
- Localmente avanzado: esto incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC.²¹

En general, las pacientes en estadio temprano se someten a una cirugía primaria, evaluación de los ganglios linfáticos y eventual radioterapia en algunos casos. Después del tratamiento local definitivo, se puede ofrecer una terapia sistémica adyuvante, según las características del tumor primario: tamaño del tumor, grado histológico, la cantidad de ganglios linfáticos afectados, el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, y la expresión del HER2.²²

Sin embargo, algunas pacientes con cáncer de mama invasivo en etapa temprana pueden ser tratadas primero con terapia neo adyuvante, seguida de cirugía.²²

4.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

Antes del advenimiento de la cirugía conservadora (CC), todos los cánceres de mama se trataban con mastectomía. Los objetivos de la CC son proporcionar la supervivencia equivalente a la mastectomía, un resultado estéticamente aceptable para la paciente y una baja tasa de recurrencia.

Entre las mujeres con cáncer de mama operable, los ensayos aleatorios han demostrado una supervivencia global y libre de enfermedad equivalente entre la mastectomía y la terapia conservadora. Sin embargo, desde el momento en que se realizaron estos

ensayos, se ha avanzado en la terapia adyuvante, y los estudios observacionales más recientes sugieren que la terapia de conservación de la mama se asocia con una supervivencia al menos comparable a la mastectomía e incluso con una mejor supervivencia en algunos estudios.²³

El Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) realizó el ensayo aleatorizado (DBCG-82TM) desde enero de 1983 hasta marzo de 1989, reclutó a 1154 pacientes con carcinoma de mama invasivo con el objetivo de comparar la eficacia a largo plazo de la cirugía conservadora de mama (CC) vs. Mastectomía (MT). El tiempo de seguimiento finalizó el 1 de mayo de 2006 con una mediana de tiempo de seguimiento de 19,6 años (intervalo de tiempo de 17,1 a 23,3 años). Los criterios de elegibilidad incluyeron un carcinoma de mama operable primario unifocal de un solo lado, edad del paciente menor de 70 años, probabilidad de resultado estético satisfactorio con CC y sin evidencia de enfermedad diseminada. La sobrevida libre de recurrencia (SLR) a los 10 años y la sobrevida global (SG) a los 20 años según la intención de tratar no revelaron diferencias significativas en el resultado entre la cirugía conservadora de la mama y la mastectomía, $p=0,95$ y $p=0,10$, respectivamente. En conclusión, los datos a largo plazo indican que la CC en pacientes elegibles demuestra ser tan eficaz como la mastectomía tanto en lo que respecta al control local del tumor, la SLR como la SG.²⁴

Otro estudio llevado a cabo en Noruega determinó que la SG a cinco años para las mujeres que se sometieron a CC primaria o MT primaria fue del 97 y 88 %, respectivamente. Las mujeres que se sometieron a MT primaria tuvieron un cociente de riesgos instantáneos de 1,64 (intervalo de confianza del 95 %: 1,43-1,88) para la muerte por cáncer de mama en comparación con las mujeres que se sometieron a CC primaria.²⁵

La CC exitosa requiere la extirpación quirúrgica completa del tumor (con márgenes quirúrgicos negativos) seguida de dosis moderadas de radioterapia (RT) para erradicar cualquier enfermedad residual.

Aunque la terapia de conservación de la mama proporciona una alternativa aceptable a la mastectomía para el tratamiento del cáncer de mama invasivo, no es aplicable a todas las pacientes. La selección de pacientes apropiados es crucial para el éxito de CC. La mayoría de las contraindicaciones para la terapia conservadora (TC) se deben a la

imposibilidad de obtener un control del margen o a la incapacidad de tolerar la radioterapia adyuvante.²²

Existen múltiples contraindicaciones absolutas para realizar un tratamiento conservador:

- Un diagnóstico clínico de cáncer de mama inflamatorio (CMI) o la presencia de cambios extensos en la piel o afectación linfática dérmica compatible con CMI. Incluso después de una respuesta clínica completa a la quimioterapia neo adyuvante, se recomienda la mastectomía radical modificada en el tratamiento del CMI, seguida de radioterapia post mastectomía.²⁶

- Enfermedad multicéntrica.

- Micro calcificaciones malignas difusas en la mamografía.

- Antecedentes de radioterapia terapéutica.

- Márgenes de resección persistentemente positivos a pesar de múltiples intentos de reescisión después de TC.

- Algunos pacientes con antecedentes de enfermedad del tejido conjuntivo toleran mal la irradiación, por lo que el uso de la radiación como componente de la CC debe tenerse en cuenta frente a las posibles complicaciones.²⁶

Para tomar una decisión adecuada es importante que las necesidades y expectativas individuales del paciente se evalúen con precisión. Esto requiere que el paciente y el médico discutan los beneficios y riesgos de la mastectomía versus cirugía conservadora con respecto a la supervivencia a largo plazo, la probabilidad y consecuencia de la recurrencia local y el impacto en el resultado estético y el impacto psicosocial.

Es importante aclarar que la CC y la MT tienen resultados de supervivencia equivalentes, y que la mastectomía no elimina la posibilidad de recurrencia local. Además la radioterapia adyuvante aún puede estar indicada después de la mastectomía si existen características clínicas de mayor riesgo de recurrencia de la pared torácica. Y que la posibilidad de realizar quimioterapia se toma independientemente de los enfoques quirúrgicos.²⁷

4.2 EVALUACIÓN DE LA AXILA:

El estado de los ganglios linfáticos axilares es uno de los factores pronósticos más importantes. El examen histológico de los ganglios linfáticos es el método más preciso para evaluar la metástasis ganglionar; ya que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos tendrá metástasis ganglionares patológicamente identificadas. Cuando la axila es clínicamente negativa por palpación y ecografía, la tasa de ganglios positivos patológicos disminuye a aproximadamente el 18%.

El riesgo de metástasis en los ganglios axilares está relacionado con el tamaño y la ubicación del tumor, el grado histológico y la presencia de invasión linfática dentro del tumor primario. Aunque los ganglios mamarios internos o supraclaviculares pueden estar involucrados en la presentación inicial, rara vez ocurren en ausencia de compromiso de los ganglios axilares.²⁸

Dado que la probabilidad de metástasis axilares subclínicas aumenta con el aumento del tamaño del tumor, anticiparíamos que las tasas de falla axilar sin disección o radiación hoy en día serían significativamente inferiores al 18%, especialmente a la luz de los regímenes de tratamiento sistémico adyuvante contemporáneos. De hecho, la tasa de recidiva axilar en el ensayo Z0011 fue del 0,5 % con DA y del 1 % con BGC sola.

La biopsia de ganglio linfático centinela ha reemplazado a la disección de ganglio linfático axilar como evaluación inicial de los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama temprano. Con base en los resultados patológicos obtenidos por BGC, no recomendamos cirugía axilar adicional para pacientes que cumplan con todos los siguientes criterios:²⁸

- Ganglios clínicamente negativos basados en una evaluación clínica adecuada de los ganglios, incluidas las imágenes cuando sea necesario (p. ej., obesidad).
- Un cáncer de mama primario T1 o T2 (≤ 5 cm).
- Menos de tres ganglios linfáticos centinela metastásicos en BGC.

- Pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama seguida de irradiación de toda la mama.

Se requiere un DA completa para pacientes que tienen:

- Tres o más ganglios linfáticos centinela metastásicos en BGC.
- Uno o dos ganglios linfáticos centinela metastásicos en BGC pero que no desean la irradiación de toda la mama.

En el ensayo B-32 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), se inscribió a 5611 pacientes con cáncer de mama en estadio inicial con ganglios clínicamente negativos y comparó la BGC seguida de DA con la BGC seguida de DA solo si el ganglio linfático centinela era positivo. La biopsia de ganglio centinela se realizó con éxito en el 97% de los pacientes, y la tasa de falsos negativos fue del 9,8%. No se observaron diferencias significativas en el control regional, la Supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos en una mediana de seguimiento de casi ocho años.²⁹

4.3 TRATAMIENTO SISTEMICO NEOADYUVANTE:

La terapia sistémica neoadyuvante (NAC), originalmente se desarrolló para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, ya que a menudo no son susceptibles a la resección inicial y mucho menos a la conservación de la mama, además. Hoy en día la terapia neoadyuvante se administra con frecuencia a pacientes con cánceres de mama operables, en un esfuerzo por evitar la mastectomía o mejorar los resultados estéticos después de la cirugía o para limitar el grado de extirpación de los ganglios linfáticos axilares. Además, puede usarse para evaluar la respuesta a la terapia neoadyuvante, incluso si es poco probable que altere el abordaje quirúrgico, si esto pudiera influir en la selección de la terapia posoperatoria.³⁰

Como dijimos la NAC se utiliza para las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (aquellas con enfermedad en estadio III, lesiones T3 o T4, sin importar el

subtipo. Se considera que muchos pacientes con tumores mayores de 5 cm (T3), incluso si son potencialmente operables, tienen enfermedad localmente avanzada y se han incluido en ensayos clínicos de terapia neoadyuvante.³¹

Las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana son candidatas apropiadas para la terapia neoadyuvante si la cirugía conservadora de la mama no es posible debido a una proporción alta de tumor a mama, o si su resultado estético anticipado sería subóptima debido a la ubicación del tumor.

La NAC también se recomienda a pacientes con tumores T2 e incluso cánceres de mama T1 triple negativo o HER2 positivo, en parte para identificar pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos adicionales en el entorno adyuvante si no se logra la respuesta patológica completa. Además, estos pacientes normalmente recibirían terapia sistémica en algún momento de su curso de tratamiento, y estos subtipos están asociados con una alta probabilidad de respuesta clínica y patológica.³²

La función de la NAC en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y receptores hormonales positivos en etapa temprana es menos clara. Mientras que la quimioterapia en tales casos produce con poca frecuencia una respuesta patológica completa (PCR), el tratamiento neoadyuvante a menudo induce una reducción del tumor que puede ser suficiente para permitir la conservación de la mama en una paciente que de otro modo habría requerido una mastectomía. Si a estos pacientes se les debe ofrecer quimioterapia neoadyuvante o terapia endocrina neoadyuvante depende de muchos factores, incluida la edad del paciente, las comorbilidades y el estadio clínico. Las características del tumor, incluido el grado y la intensidad de la expresión del receptor de hormonas, pueden ayudar a diferenciar entre pacientes con mayor o menor probabilidad de responder a la quimioterapia frente a la terapia endocrina. ³³

Las paciente con ganglios positivos son otra posible indicación para la NAC en pacientes en estadios temprano, independientemente del tamaño del tumor primario, con el fin de reducir el estadio de los ganglios axilares en pacientes con enfermedad clínicamente limitada de ganglios positivos (cN1). En pacientes con subtipos más agresivos, a menudo convierte a los pacientes cN1 en ganglios patológicamente negativos (ypN0), y sugieren

que muchos de estos pacientes pueden tratarse de manera efectiva con biopsia de ganglio centinela o con resección del ganglio comprobado por biopsia (disección axilar dirigida).^{34 35}

La NAC es una opción para pacientes que tienen contraindicaciones para someterse a una cirugía primaria, como mujeres con cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo o pacientes con patologías agudas o comorbilidades.

Los principales objetivos de la NAC son conseguir una cirugía conservadora, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, disminuir el tamaño tumoral y testear la quimiosensibilidad del tumor in vivo. La respuesta a la TSN es un predictor de respuesta a largo plazo y da información pronóstica después de un breve tiempo de seguimiento, a diferencia de los estudios en adyuvancia que proporcionan resultados a 5–10 años de seguimiento.^{31 35}

5. IMPLICANCIAS QUIRÚRGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE:

Varios ensayos aleatorios han demostrado que la frecuencia de mastectomías se redujo mediante el uso de NAC en lugar del tratamiento sistémico adyuvante, y se redujo aún más mediante el uso de tratamientos sistémicos más activos. Además, no se observó un aumento significativo en la tasa de recaída local en pacientes que recibieron NAC y, según los resultados recientes del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-27, la aplicación secuencial de doxorubicina y ciclofosfamida más docetaxel condujo a una disminución en la tasa de recaída local como primer evento en comparación con AC solo, a pesar de una tasa similar de mastectomías en ambos grupos.³⁶

Además, se vio que una reducción del estadio puede permitir una cirugía menos extensa y así evitar los riesgos asociados con la reconstrucción mamaria en pacientes que pueden someterse a una cirugía conservadora, mejorar los resultados estéticos y reducir las complicaciones posoperatorias como el linfedema.

Por otra parte, la cirugía post tratamiento exige una planificación especial óptima, que incluye un estudio cuidadoso con las biopsias, colocación de marcadores quirúrgicos, clips, estudios radiológicos pre y post quimioterapia y una planificación correcta de la cirugía en base a la valoración de la respuesta y volumen residual tumoral.³⁷

6. RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE:

La respuesta a la terapia neoadyuvante se clasifica en clínica o patológica. Se ha demostrado que la respuesta patológica completa se correlaciona mejor con el resultado del paciente. La PCR es una característica objetiva evaluada en la pieza quirúrgica después de la terapia neoadyuvante. Si bien ni existe una definición estandarizada para PCR, hay un acuerdo general de que la definición preferida es la ausencia de cáncer invasivo residual dentro de tanto la mama como los ganglios linfáticos.³⁸

Algunos ensayos han aplicado la definición solo al tumor de mama, mientras que otros han incluido los ganglios axilares. Además, algunos estudios han incluido la presencia de cáncer invasivo focal o residuos de cáncer no invasivo en su definición de PCR, mientras que otros han definido PCR como la erradicación completa de todo el cáncer invasivo y no invasivo.³⁹

Se ha demostrado que la respuesta temprana después de dos o tres ciclos de quimioterapia es un predictor de la remisión patológica completa y, por lo tanto, puede servir como predictor del resultado a largo plazo. Independientemente, el 60 % de los pacientes que muestran una reducción del tumor de menos del 50 % aún mostrarán una respuesta clínica, lo que puede ser ventajoso en términos del abordaje quirúrgico. Por ejemplo, uno de los objetivos principales de la NAC, que es evitar la mastectomía, aún puede ser posible en estos pacientes, aunque se alcanzará una respuesta patológica completa en solo el 5%.⁴⁰

La incidencia y el impacto pronóstico de la PCR varían entre los subtipos intrínsecos de cáncer de mama. Por ejemplo, aunque las pacientes con cáncer de mama tipo luminal A muestran una tasa baja de PCR, su pronóstico general es favorable, mientras que las pacientes con cáncer de mama triple negativo (TN) muestran una tasa alta de PCR pero tienen un resultado desfavorable. Por lo tanto, la inclusión de todos los subtipos intrínsecos podría atenuar la información pronóstica de la PCR.³⁸

6.1 VALORACIÓN CLÍNICA:

En cuanto a la valoración de la respuesta se realiza una evaluación de la mama y los ganglios axilares para determinar la presencia y el alcance de la enfermedad invasiva residual después de completar el tratamiento neo adyuvante.

La misma se realiza mediante diferentes aspectos: el examen clínico, mamografía, ecografía y resonancia magnética. Es necesaria una evaluación precisa de la respuesta a la quimioterapia neo adyuvante para determinar el manejo quirúrgico adecuado.

Hoy en día la resonancia magnética es el estudio más sensible para la evaluación de la enfermedad residual con una sensibilidad del 68 % y una especificidad del 98%.⁴¹

Los criterios clínicos / imagenológicos para determinar la respuesta más utilizados son los de RECIST mas los de la OMS:

Respuesta completa: Ausencia de lesión.

Respuesta parcial: Reducción del tamaño más del 30 %

Estabilidad: sin cambios.

Progresión: aumento del tamaño de al menos el 20% o aparición de nuevas lesiones.

6.2 VALORACIÓN PATOLÓGICA:

La evaluación histológica y la medición de las células tumorales invasivas dentro de las muestras quirúrgicas son el estándar de oro para determinar la enfermedad residual. La presencia o ausencia de tumor residual, el tamaño del tumor, el porcentaje de necrosis tumoral de apoptosis de células tumorales individuales y de fibrosis, la multifocalidad y multicentricidad son puntos importantes para estimar la respuesta a la quimioterapia neo adyuvante y así también predecir el pronóstico.

El estudio NSABP 2002 define a la respuesta patológica completa cuando no hay células tumorales invasivas reconocibles; el componente ductal in situ puede estar presente. No hay respuesta patológica cuando no se observa el efecto de la quimioterapia. Y podemos

determinar que la respuesta patológica es parcial cuando hay presencia de células tumorales individuales dispersas o pequeños grupos en un estroma desmoplásico o hialino, o tumor invasivo residual que mide menos o igual a 10mm.⁴¹ Por otra parte, otros autores, definen a la respuesta patológica como:

- Respuesta completa:

No tumor infiltrante residual.

No tumor infiltrante residual, pero si in situ.

- Respuesta parcial:

Enfermedad mínima residual (<10% de tumor residual)

Evidencia de respuesta, pero Tumor residual de 10-50%

>50%de celularidad tumor residual

- Sin respuesta a la terapia.

Con respecto al estadio ganglionar post quimioterapia es un factor pronostico sumamente importante. Normalmente suele haber una correlación entre la respuesta tumoral de la mama y la respuesta ganglionar, aunque a veces puede estar disociada.³⁹ El estudio ganglionar debe ser informado como:

- No evidencia de enfermedad metastasica y no evidencia de cambios de respuesta en los ganglios linfáticos.
- Ausencia de tumor metastasico, pero evidencia de cambios de respuesta como fibrosis.
- Enfermedad metastasica y cambios de repuesta como fibrosis nodal.
- Enfermedad metastasica sin evidencia de cambios de respuesta a la terapia. ⁴¹

En cuanto a la presencia de enfermedad residual in situ, se sabe que no tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad.⁴² En cambio, el estado ganglionar axilar después de la NAC es fundamental. En un análisis retrospectivo, los pacientes que

pasaban de ganglios positivos a ganglios negativos después de la NAC tenían un mejor pronóstico incluso con la presencia de enfermedad residual en la mama.⁴³

Como dijimos anteriormente los patólogos tienen una gran importancia en este contexto. La evaluación del tumor en la biopsia diagnóstica es esencial para una correcta selección de las pacientes candidatas a terapia neoadyuvante. Para estandarizar el manejo y la evaluación patológica de las piezas de la mama y la axila que han recibido este tratamiento, se ha establecido una definición homogénea de respuesta patológica completa y en el caso de existir una enfermedad residual, se recomienda su cuantificación mediante el sistema residual cancer burden (RCB) por ser un método objetivo, reproducible y clínicamente útil.⁴⁴

Este sistema se basa en la medición objetiva de variables obtenidas del estudio de la pieza de mama y los ganglios resecados tras el NAC: tamaño máximo del tumor invasivo residual medido en 2 dimensiones, porcentaje del área tumoral ocupado por celularidad residual, porcentaje de enfermedad residual que es in situ, número de ganglios positivos y tamaño de la metástasis mayor. Estos parámetros se combinan en un algoritmo accesible online en forma de una sencilla calculadora que proporciona un índice RCB como variable continua, y lo clasifica en 3 categorías desde RCB-I (mínima enfermedad residual) a RCB-III (mala respuesta) que demuestran tener valor pronóstico.⁴⁴

Este método es actualmente el más utilizado, y ha demostrado una potente correlación con el pronóstico para todos los subtipos moleculares, que se mantiene a largo plazo.⁴⁵ Por estos motivos el manual de estadificación del cáncer AJCC en su 8° edición recomienda emplear el método RCB, que proporciona una información cuantitativa complementaria a la de la clasificación ypTNM.⁴⁶

7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE SEGÚN SUB TIPO MOLECULAR Y CLASIFICACION HISTOLOGICA:

En cuanto a la histología, el carcinoma lobulillar infiltrante presenta bajos porcentajes de PCR a la quimioterapia, comparado con el carcinoma ductal infiltrante, pero a largo plazo se obtienen mejores resultados.⁴⁷

La respuesta al NAC incluyendo la posibilidad de alcanzar una PCR está estrechamente relacionada con la biología tumoral.⁴⁶ Los subtipos de CM con mayores tasas de respuesta, y por tanto, con mayor beneficio del NAC son los HER2+ y los TN. En los carcinomas HER2+ la respuesta depende del estado de los receptores hormonales, de forma que en las pacientes con tumores RE-, se consigue hasta un 60% de PCR cuando se añade trastuzumab a la quimioterapia estándar e incluso alcanzan el 80% con doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab). Los carcinomas TN constituyen un grupo muy heterogéneo, pero en conjunto alcanzan tasas del 40-45%, con una fuerte asociación a una mejor supervivencia.⁴⁸⁻⁴⁹ Los tumores luminales presentan tasas bajas (0-15%) pero mantienen un buen pronóstico en los casos de enfermedad residual tras el NAC debido a la respuesta al tratamiento endocrino adyuvante. El uso de plataformas de expresión génica puede ayudar a una mejor precisión en la selección de las pacientes candidatas al NAC.⁵⁰⁻⁵¹

El pobre pronóstico de los subtipos TN y HER-2 +/RE- se explicaría por la alta probabilidad de recaída en estas pacientes cuando no consiguen la PCR.⁴⁴

En el estudio GeparDuo17, un pequeño subgrupo de pacientes con receptores hormonales positivos y HER-2 negativo que tenían una baja probabilidad de conseguir una PCR, presentaba un pronóstico excelente, mientras que las pacientes con receptores hormonales negativos y HER-2 positivo sólo tenían un buen pronóstico cuando conseguían una PCR.⁵²

En NSABP B-27, los pacientes con RE negativo respondieron mejor a la NAC, pero el estado de RE tuvo poco impacto en la capacidad del docetaxel preoperatorio para

mejorar la respuesta patológica. Por ejemplo, en el ensayo Gepardtrio , la tasa de PCR fue solo del 2,6 % en pacientes mayores de 35 años con tumores T2 bien diferenciados (grado 1/2) que eran receptores hormonales positivos, pero sin afectación clínica de los ganglios linfáticos. Aunque los pacientes con carcinoma lobulillar invasivo parecen responder menos bien a la NAC, tienen una sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) mucho mejor. Esto puede deberse a que estos son tumores de proliferación lenta que son más susceptibles al tratamiento local y porque estos pacientes también se benefician de un curso mucho más prolongado de tratamiento endocrino.⁵³

En cuanto a la tasa de respuesta posterior a la quimioterapia neoadyuvante en un estudio de 1118 pacientes en el MD Anderson Cáncer Center se vio que las paciente triple negativas (RE- , RP- Y HER 2 -) tenían una tasa de repuesta del 22% y del 11 % en pacientes con otros sub tipos moleculares. La tasa de supervivencia no vario entre uno y otro y en cuento al régimen utilizado las tasas fueron del 6 al 15% en aquellos basados en antraciclinas, del 30% con adición de taxanos y de hasta el 65% en pacientes HER2- agregando trastuzumab.

En Medellín se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, de tipo descriptivo que abarco desde el año 2017 al 2019 con un total de 255 pacientes. Los estadios clínicos con mayor prevalencia fueron IIIB (28,6 %) y IIB (26,3 %), y los más frecuentes por gradación histológica fueron los grados 3 (48,2 %) y 2 (37,3 %). La frecuencia por tipos moleculares fue la siguiente: luminal A (10,2 %), luminal B HER2 negativo (39,6 %), triple negativo (23,1 %), luminal B HER2 positivo (13,7 %) y HER2 puro (13,3 %). La respuesta clínica completa después de la quimioterapia, por tipo molecular, fue la siguiente: luminal A (26,9 %), luminal B HER2 negativo (37,6 %), luminal B HER2 positivo (48,6 %), HER2 puro (41,2 %), triple negativo (45,8 %). La respuesta patológica completa por subtipo molecular se logró en el luminal A (19,2 %), luminal B HER2 negativo (32,7 %), luminal B HER2 positivo (54,3 %), HER2 puro (50 %) y triple negativo 42%.⁵⁴

El análisis agrupado de CTNeoBC de los ensayos de cáncer de mama neoadyuvante tuvo como objetivo caracterizar la relación entre la PCR y los resultados a largo plazo. Se incluyeron en el estudio un total de 11.955 pacientes. Lograr una PCR en la mama y la axila se relacionó con una mejor supervivencia sin complicaciones y supervivencia

general en comparación con una PCR en la mama sola. Cuando se analizó por subtipo de tumor, la asociación entre PCR y los resultados fue mayor en los subtipos más agresivos (en pacientes con TN, índice de riesgo de SLE 0,24, IC del 95 %: 0,18 a 0,33, y SG HR 0,16, IC del 95 %: 0,11 a 0,25 ; en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo/receptor hormonal negativo que recibieron trastuzumab, SLE HR 0,15, IC del 95 % 0,09-0,27 y SG HR 0,08, IC del 95 % 0,03-0,22). Cuando se logró una PCR, el riesgo de muerte se redujo en un 84 % para TN, 92 % para cáncer de mama HER2 positivo/receptor de hormonas negativo tratado con trastuzumab y 71 % para cáncer de mama grado 3 con receptor de hormonas positivo/HER2 negativo cáncer. ⁵⁵⁻⁵⁶

8. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE VS ADYUVANTE:

En el cáncer de mama temprano, se pueden lograr altas tasas de respuesta clínica completa o parcial con NAC lo que conduce a una mayor frecuencia de terapia conservadora de mama que con quimioterapia adyuvante. Sin embargo, encontramos que la NAC se asoció con una mayor frecuencia de recurrencia local comparada con la quimioterapia adyuvante (AC), pero no se asoció con ningún aumento significativo de la recurrencia a distancia ni de la mortalidad.

Se han diseñado diferentes ensayos aleatorizados con el objetivo de contestar si la NAC es mejor que la AC, por lo que se han administrado los mismos esquemas de quimioterapia antes y después de la cirugía. Los objetivos primarios en la mayoría de estos estudios han sido la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)

El primer estudio bien diseñado y con un buen tamaño de muestra fue el NSABP-B18, en el que se comparaban cuatro ciclos de antraciclinas de forma neoadyuvante y el mismo esquema de forma adyuvante. Se observó un aumento del porcentaje de respuesta, de respuesta clínica completa (CCR) y de respuesta patológica completa en el grupo con NAC (el 80, el 36 y el 13%, respectivamente). Del 13% que consiguió una PCR, un 4% presentó carcinoma ductal in situ residual. La realización de cirugía conservadora fue mayor en el grupo en que se administró quimioterapia de forma neoadyuvante (el 67 frente al 60%; $p=0,002$). En un análisis por subgrupos, este fue el primer ensayo que demostró que la obtención de PCR se asociaba a una SLE mayor y una SG mayor, en comparación con las que obtenían menores grados de respuesta. A los 9 años de seguimiento, siguen sin observarse diferencias en términos de SLE (el 55 frente al 53%) o SG (el 69 frente al 70%). Pacientes con mayor PCR, presentan mejor SLE a los 5 años ($p=0,00005$), SG ($p=0,0008$) y un índice de recaídas ($p<0,0001$).⁵⁷

En 2007 se presentó un metaanálisis en el que se incluían 14 estudios con 5.500 pacientes, en el que se observó que no había diferencias en SG en cuanto a NAC o AC. En el grupo neoadyuvante, se detectó un porcentaje menor de mastectomías (RR=0,71; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,67–0,75) sin empeorar el control local [HR] = 1,12; IC del 95%, 0,92–1,37). Esta revisión demostraba que el incremento del porcentaje de recidiva local

asociado a NAC se reduce de forma importante después de excluir los estudios en los que los pacientes reciben exclusivamente radioterapia después de la regresión tumoral completa.⁵⁸

En 2005 se publicó el metaanálisis de Mauri et; cuyo objetivo era que comparar la NAC con la terapia adyuvante independientemente de qué cirugía adicional y/o radioterapia se usaron. Se incluyeron 9 estudios aleatorizados, en los que la PCR era altamente variable. No se observaron diferencias estadísticas o clínicamente significativas en cuanto a SG, SLE, ni recidivas a distancia, y la probabilidad de progresión durante el tratamiento neoadyuvante era extremadamente baja. Sin embargo, la terapia neoadyuvante se asoció con un mayor riesgo de recurrencias de la enfermedad locorregional (RR = 1,22, IC del 95 % = 1,04 a 1,43), especialmente en ensayos en los que solo recibían RT sin cirugía, RR = 1,53, IC del 95 % = 1,11 a 2,10. Esto último enfatizaba la importancia de incorporar la cirugía en el tratamiento locorregional después de la NAC.^{59 60}

La revista The lancet publicó en el 2017 un metaanálisis donde se evaluaron diez ensayos aleatorizados que incluyeron a 4756 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama temprano desde el año 1993 al 2002 con 9 años de seguimiento con el objetivo de obtener información sobre la respuesta clínica del tumor, la cirugía, la recurrencia y la mortalidad y compararon la quimioterapia neoadyuvante con la misma quimioterapia administrada después de la operación.⁶¹

La información sobre la respuesta tumoral clínica estuvo disponible para 1947 (82%) de 2387 pacientes asignados a NAC; 546 (28%) de 1947 tuvieron respuesta completa, 803 (41%) de 1947 respuesta parcial y 598 (31%) de 1947 enfermedad estable o progresiva.

La respuesta clínica del tumor a NAC afectó las decisiones de tratamiento quirúrgico: más mujeres con una respuesta completa recibieron terapia de conservación de la mama (452 [83 %] de 544) que aquellas con una respuesta parcial (541 [68 %] de 799) o sin respuesta (246 [42%] de 588). En comparación con todas las mujeres asignadas al azar la quimioterapia adyuvante, los resultados fueron mejores para aquellas con una respuesta clínica completa después de NAC que para aquellas con una respuesta parcial y mucho mejores que para aquellas con poca o ninguna respuesta a NAC. Sin embargo, incluso en ensayos con altas frecuencias de respuesta completa, la NAC no fue

significativamente mejor que la quimioterapia adyuvante con respecto a la recurrencia a distancia o la mortalidad por cáncer de mama.⁶²⁻⁶³

9. TRABAJO DE CAMPO: Evaluación de la respuesta clínica y patológica en paciente sometidas a neo-adyuvancia como tratamiento primario del cáncer de mama, en el servicio de ginecología del Hospital provincial del Centenario de Rosario.

Objetivos:

Primario:

- Determinar el tipo de respuesta clínica y patológica en pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante de acuerdo a los sub tipos moleculares.

Secundario:

- Analizar los patrones histológicos más frecuentes y su comportamiento ante la terapia sistémica primaria.
- Correlacionar las tasas de respuesta clínica y respuesta patológica.

Diseño:

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde el año 2010 al 2022 que recibieron tratamiento neo-adyuvante como terapia primaria. La información fue recolectada a través de las historias clínicas de las pacientes del servicio de ginecología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario. Debido a la falta de registros digitalizados, la muestra fue de tamaño reducido

Resultados:

Se incluyeron un total de 59 pacientes, todas con diagnóstico de cáncer de mama confirmado por anatomía patológica que recibieron terapia neo-adyuvante. El régimen de quimioterapia utilizado para todas las pacientes consistió en el uso de taxanos y antraciclina, y para las pacientes HER2+ se añadió el bloqueo con trastuzumab.

Del total de pacientes, 3 tenían un estadio IA, 17 con estadio IIA, 21 con estadio IIB y 18 con estadio IIIA.

Los grupos histológicos identificados fueron: 44 tumores de tipo ductal, 14 de tipo lobulillar y 1 de tipo mucinoso.

Con respecto a los subtipos moleculares, se utilizó la valoración de los receptores de estrógenos y progesterona, HER2 y KI 67 con un valor de corte del 20% para discriminar aquellos tumores luminales A y B. Se identificaron 25 pacientes con subtipo luminal A, 14 con luminales B, 5 con tumores triples negativos y 25 pacientes con tumores HER2+. Cabe destacar que la indicación de NAC en pacientes luminales fue: el tamaño tumoral y axilas positivas.

Estas pacientes fueron evaluadas durante y una vez finalizada la quimioterapia de manera clínica e imagenológica.

Los regímenes y ciclos variaron según el subtipo molecular:

TRIPLE NEGATIVOS:

- AC dosis densas cada 14 días seguido de Paclitaxel + Carboplatino semanal durante 12 semanas.
- AC dosis densas: Doxorrubicina 60 g/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 14 días con uso de factores estimulantes de colonias durante 4 ciclos (2 meses) + Paclitaxel 80 mg/m² + Carboplatino AUC 2, semanal por 12 semanas (3 meses).

TUMORES LUMINALES: (RE+-RP+/-):

- AC dosis densas cada 14 días seguido de Paclitaxel durante 12 semanas.
- AC dosis densas: Doxorrubicina 60 g/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 14 días con uso de factores estimulantes de colonias durante 4 ciclos (2 meses) + Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas (3 meses).
- AC cada 21 días + Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas (3 meses).

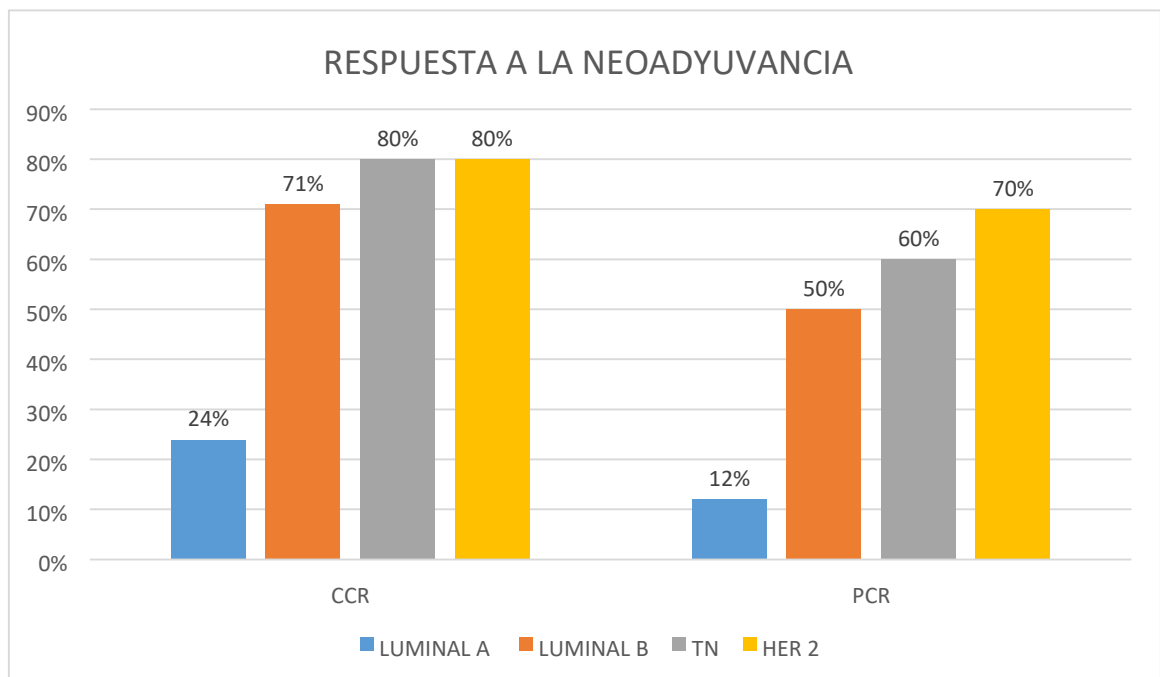
TC x 6 ciclos, Docetaxel 75 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 21 días.

HER 2+:

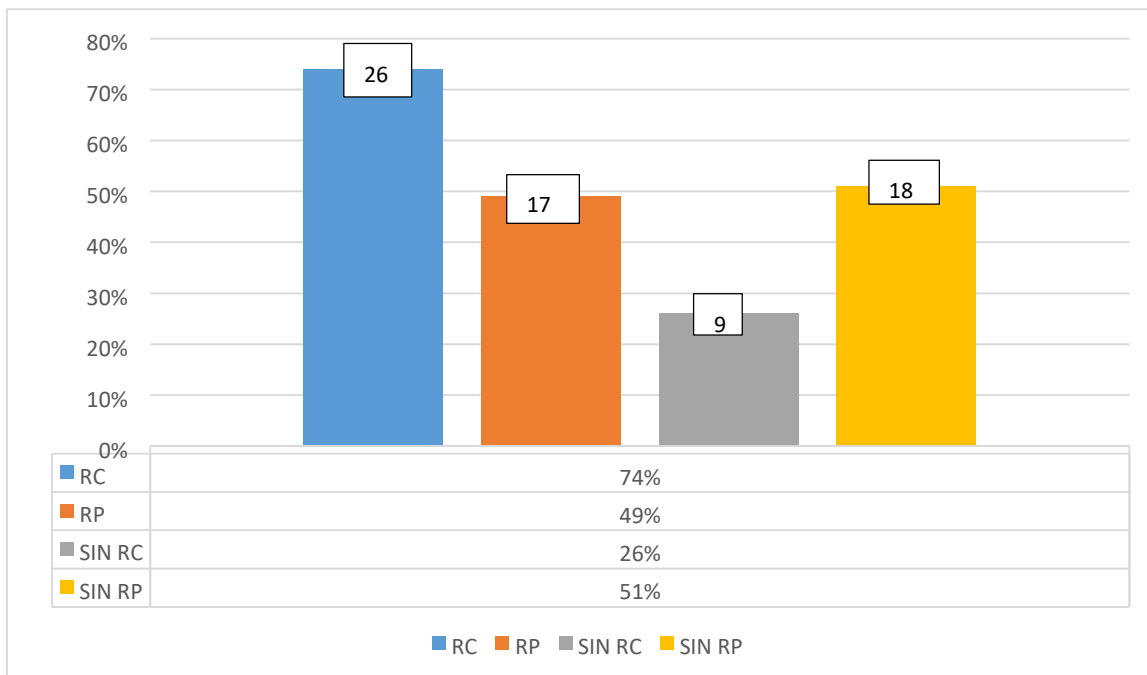
- AC seguido de Paclitaxel semanal + Trastuzumab: Doxorubicina 60 mg/m² ev. día + Ciclofosfamida 600 mg/m² ev. Día, cada 21 días durante 4 ciclos, seguido de Paclitaxel 80 mg/m² en 1 h. ev. semanal durante 12 semanas con Trastuzumab 4 mg/kg ev. con la primera dosis de Paclitaxel + Trastuzumab 2 mg/kg ev. semanal hasta completar 1 año de tratamiento

La respuesta clínica fue completa en 32 (55%) pacientes, mientras que 22 tuvieron una respuesta parcial y 5 no respondieron clínicamente al tratamiento. En relación a la respuesta patológica, esta fue determinada en base a las anatomías patológicas de la pieza quirúrgica, y se obtuvieron 24 respuestas patológicas completas en la mama.

Según el subtipo molecular, los resultados fueron los siguientes:



Fueron identificadas 35 usuarias con axila positiva previo al tratamiento de las cuales 30 fueron confirmadas con biopsias. En cuanto a la respuesta clínica y patológica las mismas fueron:



En relación al seguimiento, el mismo presentó un sesgo ya que hubo varias pacientes que realizaron sus respectivos controles en otros centros hospitalarios. De las que continuaron los controles en nuestro establecimiento, se pudo identificar una recaída axilar a los 5 años y 2 recaídas sistémicas de un total de 51 pacientes.

La recaída axilar fue de una paciente luminal B, cuya axila era negativa pre neoadyuvancia con una respuesta completa, posterior a la misma se había realizado cirugía conservadora más radioterapia.

De las recaídas sistémicas, una de las pacientes era un TN, que obtuvo respuesta clínica y patológica completa, y finalizó el tratamiento con cirugía conservadora más RT. La segunda paciente fue un también un TN, con axila positiva previa, sin respuesta a la neoadyuvancia que completó el tratamiento con mastectomía más disección axilar y realizó posterior quimioterapia adyuvante y RT.

Comparando las tasas de respuesta clínica y patológica entre la bibliografía y el trabajo, en general presentan diferentes tasas de respuesta. Las mismas varían según el subtipo molecular, y hay diferencias notables entre los resultados obtenidos. Estas variaciones pueden deberse a diferencias en las poblaciones de pacientes, los tratamientos

utilizados, las características del tumor y otros factores clínicos y biológicos. Es importante considerarlas al interpretar y comparar los resultados.

Sin embargo, se observa que las tasas de respuesta tienden a ser más altas en los subtipos triples negativos y HER2+, seguidos por luminales B y luego luminales A. Además, se pudo observar que la respuesta patológica completa se asocia con mejores resultados a largo plazo, especialmente en subtipos más agresivos.

Estos hallazgos respaldan la importancia de considerar el subtipo molecular al evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama.

10.CONCLUSION:

Este trabajo proporciona una valiosa contribución en la evaluación de la respuesta clínica y patológica en pacientes sometidas a terapia neo-adyuvante como tratamiento primario del cáncer de mama, considerando los subtipos moleculares. Los resultados obtenidos respaldan la relevancia de la biología molecular en la clasificación más precisa de esta enfermedad, ya que se correlaciona de manera significativa con el riesgo de recaída. Se observó que los grupos luminales A y B presentan los mejores pronósticos, mientras que los grupos HER2 positivo y triple negativo tienen un pronóstico menos favorable. Sin embargo, es alentador destacar que los tumores más agresivos son aquellos que mejor responden a la quimioterapia neo-adyuvante, logrando una respuesta patológica completa o parcial.

Los resultados obtenidos en este trabajo de campo concuerdan con la literatura existente, lo que refuerza la importancia de la terapia neo-adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama. La respuesta patológica completa se posiciona como un marcador relevante, demostrando un aumento en la supervivencia local y global, lo cual subraya la necesidad de seguir explorando y mejorando estas estrategias terapéuticas.

Aunque el trabajo se realizó con una muestra de tamaño reducido debido a la falta de registros digitalizados, los resultados obtenidos proporcionan valiosa información para mejorar la atención médica en el servicio de ginecología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario. No obstante, es importante tener en cuenta el sesgo en el seguimiento, ya que algunas pacientes realizaron controles en otros centros hospitalarios, lo que podría influir en los datos de recaída.

Se destaca la importancia de la evaluación de los subtipos moleculares para personalizar y mejorar las estrategias terapéuticas. Además, es fundamental el estudio de la biopsia al diagnóstico para seleccionar esta opción terapéutica y la evaluación de la respuesta. Es para ello necesario estandarizar el manejo y la evaluación patológica de las piezas de mama y axila que han recibido NAC estableciendo una definición homogénea de PCR y utilizando sistemas de evaluación de respuesta que sean objetivos, reproducibles y clínicamente útiles.

Se alienta a seguir investigando en esta área para continuar avanzando en el manejo del cáncer de mama y mejorar los resultados para las pacientes en el futuro.

11.BIBLIOGRAFIA:

- 1-National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program.
- 2-Global Cancer Observatory (GLOBOCAN).
- 3- Li, C I et al. "Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer." *British journal of cancer* vol. 93,9 (2005): 1046-52.
- 4- Yi, M., Huo, L., Koenig, K. B., Mittendorf, E. A., Meric-Bernstam, F., Kuerer, H. M., Bedrosian, I., Buzdar, A. U., Symmans, W. F., Crow, J. R., Bender, M., Shah, R. R., Hortobagyi, G. N., & Hunt, K. K. (2014). Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(5), 1004–1011.
- 5- Hammond, M. E., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., Fitzgibbons, P. L., Francis, G., Goldstein, N. S., Hayes, M., Hicks, D. G., Lester, S., Love, R., Mangu, P. B., McShane, L., Miller, K., Osborne, C. K., Paik, S., Perlmutter, J., Rhodes, A., ... Wolff, A. C. (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 134(6), 907–922.
- 6- Allison, K. H., Hammond, M., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., Hayes, D. F., Lakhani, S. R., Chavez-MacGregor, M., Perlmutter, J., Perou, C. M., Regan, M. M., Rimm, D. L., Symmans, W. F., Torlakovic, E. E., Varella, L., Viale, G., Weisberg, T. F., McShane, L. M., & Wolff, A. C. (2020). Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, -38(12), 1346–1366 7- Bánkfalvi A. (2002). HER-2 diagnosztika [HER-2 diagnostics]. *Magyar onkologia*, 46(1), 11–15.
- 8- Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., Park, Y. H., Kim, S. B., Tamura, K., Andre, F., Iwata, H., Ito, Y., Tsurutani, J., Sohn, J., Denduluri, N., Perrin, C., Aogi, K., Tokunaga, E., Im, S. A., Lee, K. S., Hurvitz, S. A., Cortes, J., Lee, C., ... DESTINY-Breast01 Investigators (2020). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 382(7), 610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
- 9- Viale, Giuseppe et al. "Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 26,34 (2008): 5569-75. doi:10.1200/JCO.2008.17.0829
- 10- CardosoF, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30(10):1674.

- 11- Andrés R, Pajares I, Balmaña J, Llord G, Ramón Y Cajal T, Chirivella I, et al. Association of BRCA1 germline mutations in young onset triple-negative breast cancer (TNBC) Clin Transl Oncol. 2014;16(3):280–284. doi: 10.1007/s12094-013-1070-9.
- 12- Garmpis N, Damaskos C, Garmpi A, Nikolettos K, Dimitroulis D, Diamantis E, et al. Molecular Classification and Future Therapeutic Challenges of Triplenegative Breast Cancer. In Vivo. 2020 JulAug;34(4):1715-1727. doi: 10.21873/invivo.11965.
- 13- O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Subtipos de tumores de mama intrínsecos, raza y supervivencia a largo plazo en el Estudio de Cáncer de Mama de Carolina. Clin Cáncer Res. 2010;16(24):6100-6110.
- 14- American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
- 15- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99.
- 16- Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. Eur J Breast Health. 2021;17(3):234-238. Published 2021 Jun 24.
- 17- Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, et al. Seno. En: Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds; Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer. Manual de estadificación del cáncer del AJCC. 8ª ed. Nueva York, NY: Springer. 2017.
- 18- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;235(4785):177182.
- 19- Eccles SA. The role of c-erbB-2/HER2/neu in breast cancer progression and metastasis. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2001;6(4):393-406.
- 20- Xin L, Liu YH, Martin TA, Jiang WG. The Era of Multigene Panels Comes? The Clinical Utility of Oncotype DX and MammaPrint. World J Oncol. 2017;8(2):34-40.
- 21- Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. BMJ. 2012;344:e2718. Published 2012 Apr 26.
- 22- Locoregional treatment of primary breast cancer – Consensus recommendations from an international expert panel (2010).
- 23- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002;347(16):1227-1232.
- 24- Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG82TM protocol. Acta Oncol. 2008;47(4):672-681.

- 25- Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3836-3845.
- 26- Haagensen CD, Stout AP. CARCINOMA OF THE BREAST: II. CRITERIA OF OPERABILITY. *Ann Surg*. 1943;118(5):859-870.
- 27- Newman LA. Decision Making in the Surgical Management of Invasive Breast Cancer-Part 1: Lumpectomy, Mastectomy, and Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(5):359-368.
- 28-Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1365-1383. doi:10.1200/JCO.2013.54.1177
- 29-Krag, David N et al. "Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial." *The Lancet. Oncology* vol. 11,10 (2010): 927-33. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
- 30- Korde, Larissa A et al. "Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 39,13 (2021): 1485-1505. doi:10.1200/JCO.20.03399
- 31- Kaufmann, Manfred et al. "Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 24,12 (2006): 1940-9. doi:10.1200/JCO.2005.02.6187.
- 32-von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, 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):1796-1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
- 33-Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al: Panel internacional de expertos sobre el uso del tratamiento sistémico primario (preoperatorio) del cáncer de mama operable: revisión y recomendaciones. *J Clin Oncol* 21:: 2600 , 2003 -2608, Enlace , Google Académico
- 34-Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1747-1749. doi:10.1200/JCO.2011.41.3161
- 35-Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status, Buzdar AU, Valero V, Theriault RL, et al *Breast Cancer Res Treat*. 2003.
- 36-Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Un ensayo aleatorizado que comparó la doxorubicina/ciclofosfamida (AC) preoperatoria (preoperatoria) con AC preoperatoria seguida de docetaxel preoperatorio (T) y con AC preoperatoria seguida de T posoperatoria (postoperatoria) en pacientes (pts) con carcinoma de mama operable: resultados de NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* 88:: 16 , 2004 , (resumen) Google Scholar.

- 37- Newman LA, Surgical issues and preoperative systemic therapy. *Cancer Treat Res* 2008; 141:79-98.
- 38- Berruti, Alfredo et al. "Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 32,34 (2014).
- 39- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, 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):1796-1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
- 40- von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al: Doxorubicina con ciclofosfamida seguida de docetaxel cada 21 días en comparación con doxorubicina y docetaxel cada 14 días como tratamiento preoperatorio en cáncer de mama operable: el estudio GEPARUO del German Breast Group. *J Clin Oncol* 23 , 2005 -2685.
- 41- Apple SK, Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy?. *Breast.* 2006;15(3):370-376.
- 42- C. Mazouni, F. Peintinger, S.W. Kau, F. Andre, A.M. Gonzalez-Angulo, W.F. Symmans, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*, 25 (2007), pp. 2650-2655
- 43- R. Rouzier, J.M. Extra, J. Klijanienko, M.C. Falco, B. Asselain, A. Vincent-Salomon, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 1304-1310
- 44- W.F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis, R. Rajan, H. Keurer, V. Valero, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 25 (2007), pp. 4414-4421
- 45- W.F. Symmans, C. Wei, R. Gould, X. Yu, Y. Zhang, M. Liu, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol*, 35 (2017), pp. 1049-106
- 46- M.B. Amin, et al. *AJCC Cancer Staging Manual. Eighth Edition, Springer, (2017)*
- 47- M. Cristofanilli, A. Gonzalez-Angulo, N. Sneige, S.W. Kau, K. Broglio, R.L. Theriault, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: Response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 41-48.
- 48- G. von Minckwitz, M. Untch, J.U. Blohmer, S. Costa, H. Eidtmann, P. Fasching, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 30 (2012), pp. 1796-1804.

- 49- P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch, K. Mehta, J. Costantino, N. Wolmark, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.*, 384 (2014), pp. 164-172.
- 50- C. Yau, M. Osdoit, M. van der Noorda, S. Shad, J. Wei, D. de Croze, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*, 23 (2022), pp. 149-16.
- 51- A. Prat, P. Galvan, B. Jimenez, W. Buckingham, H.A. Jeiranian, C. Schaper, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using core needle biopsy samples with the Prosigna assay. *Clin Cancer Res*, 22 (2016), pp. 560-566.
- 52- H. Soliman, S. Wagner, D.D. Flake, M. Robson, L. Schwartzberg, P. Sharma, et al. Evaluation of the 12-gene Molecular Score and the 21-gene Recurrence Score as predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 27 (2020), pp. 765-771
- 53- L.A. Carey, E.C. Dees, L. Sawyer, L. Gatti, D.T. Moore, F. Collichio, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 13 (2007), pp. 2329-2333.
- 54- R. Rouzier, C.M. Perou, W.F. Symmans, N. Ibrahim, M. Cristofanilli, K. Anderson, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 11 (2005), pp. 5678-568.
- 55- G. Von Minckwitz, G. Raab, A. Caputo, M. Schütte, J. Hilfrich, J.U. Blohmer, 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 GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 2676-2685.
- 56- Restrepo-Mejía, M., Guarín-García, A. M., Bonilla-Sepúlveda, Ó. A., Rincón-Medina, M., & BarreraArenas, L. M. (2023). Tumor response to neoadjuvant chemotherapy in molecular breast cancer subtypes in Medellín, Colombia. Retrospective cohort study. Respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante en subtipos moleculares de cáncer de mama en Medellín, Colombia. Estudio de cohorte retrospectivo. *Revista colombiana de obstetricia y ginecologia*, 74(2), 143–152.
- 57- Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al: Tipo clásico de carcinoma lobulillar invasivo: respuesta a la quimioterapia primaria y resultados de supervivencia. *J Clin Oncol* 23:: 41 , 2005.
- 58- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986]. *Lancet*. 2014;384.
- 59- Cortazar P, Geyer CE Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1441-1446.

- 60- 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), pp. 2672-2685.
- 61- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-194.
- 62- J.S.D. Mieog, J.A. Van der Hage, C.J.H. Van de Velde. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*, 94 (2007), pp. 1189-120
- 63- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39. doi:10.1016/S1470-2045(17)30777-5.

