

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Factores predictivos de Respuesta Patológica a la Quimioterapia Neoadyuvante en el Cáncer de mama.

Según clasificación de Miller y Payne.

Egilea / Autor:

Gorka Pinedo Martín

Zuzendaria / Director:

Julio Moreno Domingo

© 2020, Gorka Pinedo Martín

Basurto, 5 de Abril de 2020

RESUMEN

El tratamiento quimioterápico neoadyuvante en el cáncer de mama (QTNA), clásicamente implicado en el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado, se comienza a considerar una herramienta muy ventajosa en el tratamiento inicial del carcinoma de mama precoz. Una respuesta patológica completa tras el tratamiento se considera un marcador independiente de buen pronóstico en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Además, una adecuada respuesta a la QTNA se refleja en un incremento en el número de cirugías de conservación mamaria. En nuestra población, hemos detectado como predictores de buena respuesta a la QTNA, la presencia de subtipos moleculares de alto riesgo, un índice de proliferación tumoral elevado o que la paciente sea premenopáusica. En esta población hemos detectado una mayor Respuesta Patológica Tumoral y Ganglionar.

Objetivos: Objetivo principal: Identificar qué subtipo molecular de carcinoma de mama se beneficia más de la QTNA en cuanto a remisión patológica y/o tasa de cirugía de conservación mamaria. **Objetivos secundarios: a)** Conocer en nuestra población la relación entre la expresión del índice de proliferación Ki-67 y la respuesta patológica y tasa de conservación mamaria tras la QTNA. **b)** Cuantificar qué pacientes con diagnóstico inicial de afectación ganglionar axilar podrían evitar un vaciamiento ganglionar tras la QTNA. **c)** Identificar las características de la paciente tipo, en cuanto a edad, subtipo histológico, subtipo molecular e índice de proliferación Ki-67 con mayores posibilidades de respuesta patológica y conservación mamaria tras tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Metodología: Estudio observacional transversal con reclutamiento retrospectivo. Realizado en pacientes con cáncer de mama precoz tratadas con QTNA desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2019 en la Unidad Funcional de Mama del Hospital Universitario de Basurto. Se ha escogido como variable dependiente la respuesta patológica tumoral y ganglionar según la clasificación anatomopatológica de Miller & Payne. Además, se recogen las variables: estatus menopáusico, Ki67, subtipo molecular e histológico, tamaño (T) pre y post QTNA, afectación axilar (N)

pre y postQTNA, cirugía realizada y resultados de la Biopsia Ganglio Centinela pre/postQTNA. El análisis estadístico ha consistido en estadística descriptiva y comparación de medias mediante la T de Student y el análisis de la varianza; y comparación de proporciones mediante la Chi cuadrado de Pearson.

Resultados: Se analizan 199 mujeres con una edad media de 49.2 años (mediana = 48). En 156 (80.4%) se informó regresión del estadio T tras la QTNA y 60 pacientes (39.7%) con axila previa positiva presentaron Respuesta Patológica Ganglionar Completa (Estadio D M&P). Los subtipos moleculares de alto riesgo (Luminal B Her2 positivo, Her2 puro y Triple negativo), los tumores con un Ki67 elevado y las pacientes premenopáusicas, presentan asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con un mayor grado de Respuesta Patológica y una mayor tasa de cirugías conservadoras realizadas. El subtipo histológico Ductal infiltrante muestra una mayor tendencia a la respuesta completa, aunque no de manera estadísticamente significativa. Se observa también un importante número de linfadenectomías realizadas que posteriormente son informadas como negativas tras el estudio anatomopatológico.

Conclusiones: Ha aumentado progresivamente el número de pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama que reciben QTNA cada año en el H.U. de Basurto. Las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama precoz ideales para el tratamiento con QTNA serán aquellas premenopáusicas, con subtipos moleculares de alto riesgo, Ki67 elevado y CDI, puesto que se beneficiarán de una mayor Respuesta Patológica Tumoral y una mayor tasa de cirugías conservadoras. Queda pendiente adecuar el manejo axilar de aquellas pacientes con afectación metastásica axilar previa a la QTNA, que se negativicen clínica y radiológicamente tras la misma.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	1
2.OBJETIVOS.....	8
4.RESULTADOS.....	12
5.DISCUSIÓN.....	34
6.CONCLUSIONES.....	41
7. BIBLIOGRAFÍA.....	42

1.INTRODUCCIÓN

En España el cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres, seguido del de colon, útero, pulmón, ovario, páncreas, estómago, LNH, melanoma cutáneo y cérvix. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en el año 2018 se diagnosticaron aproximadamente 26.500 casos nuevos de cáncer de mama, lo que significa el 29% de todos los tumores en mujeres. (1)

En España, durante el año 2019, se diagnosticaron un total de 33.307 casos nuevos, 1694 en el País Vasco y 908 en Bizkaia. De todos estos, el grupo de edad más afectado fue el de mayores de 75 años. La mortalidad a nivel nacional fue de un total de 6.625 fallecidas, 343 en el País Vasco y 179 en Bizkaia. (2)

A nivel mundial, el carcinoma de mama, tras el cáncer de pulmón, es el cáncer más diagnosticado y la segunda causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres. En mujeres de 40 a 49 años es la primera causa de mortalidad por neoplasia. (3)

La mayoría de los casos de cáncer de mama se diagnostican en edades comprendidas entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Las tasas de incidencia están sufriendo un incremento en los últimos años, que se ha producido en todos los grupos de edad, no sólo en el caso de las más jóvenes, debido probablemente al envejecimiento de la población y al diagnóstico cada vez más precoz. (1)

Se estima que 1 de cada 8 mujeres presentará cáncer de mama a lo largo de su vida. Afortunadamente, este cáncer es uno de los de mejor pronóstico y mayores índices de supervivencia y cronificación, gracias a su diagnóstico precoz a través de los programas de screening poblacional y a los avances en el ámbito de la investigación y en el tratamiento. Así, tres de cada cuatro casos son diagnosticados en estadios iniciales y sólo un 4% presenta metástasis al diagnóstico. (4)

Para un adecuado enfoque terapéutico se precisa una adecuada estadificación previa de las pacientes. Actualmente está en vigencia la octava edición de las guías de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Se plantea un sistema de estadificación clínico y patológico, éste último basado en los datos del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. En relación con el estadiaje clínico, se

propone el estadio anatómico (cTcNcM), establecido por el tamaño tumoral (clínico y/o estudio radiológico), afectación ganglionar (clínica o radiológica) y presencia o ausencia de enfermedad metastásica a distancia. El estadiaje anatomopatológico se basa en los hallazgos de la pieza quirúrgica, y refleja tanto el tamaño tumoral como la afectación o no metastásica ganglionar y la presencia o ausencia de enfermedad a distancia (pTpNpM). (5)

Además, el perfil inmunohistoquímico del tumor, estudiado en la biopsia percutánea diagnóstica o en la pieza quirúrgica es fundamental en la orientación terapéutica, por la información tanto pronóstica como predictiva que aporta. Se estudia a nivel celular la expresión de receptores hormonales, Ki-67 y Her 2. (5,6)

- Expresión de Receptores de Estrógenos (RE) y Progesterona (RP): La expresión de estos receptores es la que mejor identifica aquellas mujeres que más se van a beneficiar de la terapia endocrina. Su positividad es un factor de buen pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento hormonal. (6)
- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2): La presencia del receptor HER2 es un factor de peor pronóstico en términos de supervivencia total y periodo libre de enfermedad. Su expresión está ligada a un bajo grado histológico, extensión a ganglios linfáticos axilares y número de ganglios afectados. Sin embargo, la buena respuesta al tratamiento con Trastuzumab ha mejorado el pronóstico, por lo que es considerado como factor predictivo de buena respuesta al tratamiento adyuvante. (5, 7)
- Ki-67: Aunque aún no ha sido incluido en los sistemas de estadificación, esta proteína nuclear asociada con la proliferación celular tumoral está relacionada con la agresividad celular y una respuesta favorable al tratamiento quimioterápico. (5, 7)
- Grado histológico: El grado histológico del tumor se determina mediante la evaluación de características morfológicas (formación de túbulos, recuento mitótico, y variabilidad en el tamaño y forma de los núcleos celulares). A mayor grado histológico, mejor pronóstico. (6)

Según el perfil inmunohistoquímico del tumor, el carcinoma de mama se clasifica en

diferentes subtipos moleculares, que presentan tanto implicaciones pronósticas como terapéuticas. Esta clasificación está basada en los biomarcadores RE, RP, Ki67 y Her2

- **Luminal A:** Carcinoma de mama RE+/HER2- con Ki67 \leq 14%
- **Luminal B (Her2-):** Carcinoma de mama RE+/HER2- con Ki 67 $>$ 14%
- **Luminal B (Her2+):** Carcinoma de mama RE+/HER2+ con Ki67 $>$ 14%
- **Her2+ puro o no luminal:** Carcinoma de mama HER2+, que no expresa RE ni RP, independientemente del valor del Ki67.
- **Triple negativo o Basal-like:** Carcinoma de mama RE-, RP-, Her2-, independientemente del ki67. (8)

En pacientes con carcinoma de mama Her2 puro o triple negativo se recomienda tratamiento quimioterápico (8). Existe la posibilidad de ofertar a las pacientes la realización de plataformas genéticas en aquellos casos en los que se sospeche que el tratamiento quimioterápico adyuvante pudiese suponer un sobretratamiento, como son los tumores luminales (con sobreexpresión de receptores hormonales y sin sobreexpresión de Her2). Entre estas plataformas, destaca el Oncotype-DX y el Mammaprint que evalúan la expresión genética de las células tumorales en relación con la agresividad tumoral. El resultado se muestra como un índice de riesgo de recidiva (RS. Recurrent score). (9)

El tratamiento del carcinoma de mama es multidisciplinar. Incluye cirugía, radioterapia y tratamientos adyuvantes complementarios (quimioterapia y/o hormonoterapia). La mejoría en los tratamientos complementarios asociados a los programas poblacionales de detección precoz, han conducido a una importante disminución del número de muertes en los últimos años. (10)

En estadios tempranos (I, IIA y IIB T2N1), la pauta habitual suele ser cirugía (cuadrantectomía o mastectomía asociado a ganglio centinela o linfadenectomía axilar) y radioterapia posterior en casos de cirugía conservadora o mastectomía con factores de riesgo de recidiva local. La terapia sistémica adyuvante (quimioterapia y/o hormonoterapia) debe ser ofrecida en base a las características del tumor primario: tamaño, grado, número de ganglios linfáticos afectados, RE y RP, y expresión del Her2.

En pacientes con carcinomas localmente avanzados o carcinoma inflamatorio se debe iniciar el tratamiento multidisciplinar con quimioterapia neoadyuvante. (11)

La cirugía conservadora de mama engloba la resección del tumor con márgenes libres de lesión asociado a linfadenectomía axilar o biopsia selectiva de ganglio centinela. Siempre que se realiza una cirugía de conservación mamaria se requiere tratamiento radioterápico loco regional posterior. Múltiples ensayos aleatorizados han demostrado similar supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) entre los grupos sometidos a cuadrantectomía + radioterapia frente a mastectomía. (12)

La cirugía conservadora está indicada cuando la resección tumoral oncológica se asocia a un adecuado resultado estético y no existe contraindicación para el posterior tratamiento radioterápico. (12)

Los criterios para la selección de pacientes candidatas a una terapia conservadora excluyen:

- Enfermedad multicéntrica.
- Tumor grande en relación con el tamaño del pecho (deficiente resultado estético).
- Calcificaciones difusas malignas en la imagen.
- Historia previa de Radioterapia en la región torácica.
- Márgenes positivos persistentes tras la re-excisión.

La mastectomía es indicada a pacientes que no cumplen los criterios para cirugía conservadora o para aquellas que prefieren optar por esta técnica. (12)

Así mismo, se indica radioterapia postmastectomía (RP) también a aquellas mujeres con alto riesgo de recidiva local y en aquellas con cáncer que afecta a márgenes profundos y ganglios linfáticos axilares. (13)

Clásicamente, la secuencia en el tratamiento multidisciplinar se inicia con cirugía y posterior tratamiento complementario adyuvante (quimioterapia y/o hormonoterapia) y radioterapia. (10)

Las características inmunohistoquímicas del tumor, independientemente del status

ganglionar sirven para seleccionar la terapia adyuvante de estas pacientes. (14)

- Pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben recibir terapia adyuvante endocrina.
- Pacientes con cáncer de mama triple negativo, son candidatas a quimioterapia adyuvante si el tumor es mayor de 0,5 cm
- Pacientes con cáncer Her2 puro son candidatas a tratamiento con una combinación de quimioterapia y Trastuzumab. (15)

Conocido que en tumores localmente avanzados el tratamiento quimioterápico neoadyuvante mejora el pronóstico y permite la realización de cirugía posterior en muchos casos, se ha ido implementando esta idea en tumores de alto riesgo de recidiva en estadio precoz (tumores con afectación ganglionar o con perfil inmunohistoquímico de alto riesgo como tumores que sobre expresan Her 2 o tumores triple negativos), incluso en estadios iniciales. (16)

La realización de quimioterapia neoadyuvante presenta varias ventajas:

- La reducción del tamaño tumoral con el tratamiento puede facilitar la posibilidad de realizar tratamientos quirúrgicos conservadores en pacientes en los que se hubiese realizado una mastectomía.
- Tratamiento simultáneo de posible enfermedad micrometástasica sistémica.
- El empleo de quimioterapia neoadyuvante se considera un test “in vivo” de respuesta al tratamiento, lo que no conoceríamos en caso de tratamiento postquirúrgico.
- Clásicamente, en pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico se les ofertaba linfadenectomía axilar completa. Hoy en día está admitida la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes cuya axila se negativice radiológicamente tras el tratamiento quimioterápico neoadyuvante. (16)

En caso de realizar un tratamiento quimioterápico neoadyuvante, la respuesta patológica en la pieza quirúrgica se considera un marcador de pronóstico. Se considera que una respuesta patológica completa (RPc) a nivel mamario y axilar tras tratamiento

quimioterápico es un marcador pronóstico subrogado de buena supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global. Es por ello, que a medida que pasa el tiempo es más habitual incorporar la quimioterapia neoadyuvante en el protocolo de tratamiento de carcinoma de mama en estadios iniciales con perfiles inmunohistoquímicos de alto riesgo, como son los triples negativos o Her 2 puros o en tumores con afectación metastásica ganglionar. (17)

El tratamiento radioterápico en estos casos se realiza posterior al tratamiento quirúrgico. Siempre en casos de cirugía conservadora y en algunas pacientes tratadas con mastectomía. Los criterios empleados están basados en el estadio pretratamiento original, aunque la respuesta patológica a la quimioterapia adyuvante también influye en esta decisión. (16)

Tras el tratamiento neoadyuvante y la cirugía se debe de completar el tratamiento sistémico, el abanico terapéutico adyuvante incluye el uso de quimioterapia, terapia biológica o endocrina. La elección depende de los mismos principios que determinan el tratamiento en los estadios tempranos.

- Pacientes con receptores hormonales positivos deben recibir terapia endocrina adyuvante. La selección de ésta es en función del estado menopáusico.
- Pacientes con receptores hormonales negativos y respuesta completa al tratamiento neoadyuvante no deben recibir más terapia. Si hay enfermedad residual presente, se administrará Capecitabina adyuvante (18). Las pacientes deberán llevar una estricta vigilancia post tratamiento.
- Pacientes con receptores hormonales negativos que no completaron el tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía deberán recibir quimioterapia adyuvante postoperatoria.
- Pacientes Her2 positivas y con respuesta completa a la terapia neoadyuvante deben recibir un año de Trastuzumab, con o sin Pertuzumab. (15)

La respuesta tumoral óptima a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es la respuesta clínica completa (RCC) en la cual no hay evidencia palpable ni por imagen de tumor residual. Para evaluar la respuesta patológica a la QTNA la forma más aceptada es la Clasificación de Miller & Payne (MyP). (19) La valoración de la respuesta tumoral a

nivel mamario consta de una escala de cinco categorías que tienen en cuenta el porcentaje de reducción de celularidad tumoral. (**tabla 1**). La valoración de la respuesta a nivel ganglionar consta de 4 categorías, explicadas en la **tabla 2**.

Tabla 1. Valoración de la respuesta patológica tumoral según la clasificación de Miller & Payne.

Grado	Definición
1	Sin cambios o cambio mínimos en la celularidad global (pNR)
2	Mínima disminución de la celularidad de <30% (pPR)
3	Reducción de células tumorales entre 30-90% (pPR)
4	Marcada disminución de la celularidad. Reducción de células tumorales >90% (casi pCR)
5	Puede persistir Ca in situ (pCR)

Tabla 2. Valoración de la respuesta patológica ganglionar según la clasificación de Miller & Payne.

Grado	Definición
A	Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia
B	Ganglios linfáticos positivos, sin cambios atribuibles a quimioterapia
C	Ganglios linfáticos positivos, pero con evidencia de respuesta parcial
D	Ganglios linfáticos negativos con cambios postquimioterapia

2.OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Identificar en nuestra población si existe algún subtipo molecular de carcinoma de mama que se beneficie más de un tratamiento quimioterápico neoadyuvante en cuanto a remisión patológica y/o tasa de cirugía de conservación mamaria.

Objetivos secundarios:

- Conocer en nuestra población la relación entre la expresión del índice de proliferación Ki-67 y la respuesta patológica y tasa de conservación mamaria tras tratamiento quimioterápico neoadyuvante.
- Identificar las pacientes con diagnóstico inicial de afectación ganglionar axilar y que tras el tratamiento quimioterápico pudieran evitar una linfadenectomía axilar.
- Identificar en nuestra población las características del paciente tipo en cuanto a edad, subtipo histológico, subtipo molecular e índice de proliferación Ki-67 con mayores posibilidades de respuesta patológica y conservación mamaria tras tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE DISEÑO

Estudio Descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal.

Lugar de estudio: Unidad Funcional de mama. Hospital Universitario de Basurto, Bilbao. España.

Periodo de Estudio: Desde enero de 2011 hasta diciembre de 2019.

Población a estudio: 199 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama precoz mediante biopsia percutánea, sometidas a tratamiento quimioterápico neoadyuvante e intervenidas en el Hospital Universitario Basurto, entre enero de 2011 hasta diciembre de 2019.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama precoz candidatas a quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que cumplieron el esquema completo de quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que fueron sometidas a cirugía posterior a la quimioterapia operadas por la Unidad de mama del Hospital Universitario Basurto.
- Pacientes con estudio anatomopatológico macroscópico y microscópico de la pieza quirúrgica, informadas por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Basurto.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con historias clínicas incompletas.
- Paciente que fallecieron durante el tratamiento.
- Pacientes con progresión clínica de la enfermedad o metástasis durante el tratamiento.
- Pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante y/o realizaron cirugía en otro hospital.
- Pacientes que están pendientes de completar tratamiento quirúrgico. (cinco casos)
- Se excluyen los casos de carcinoma intraductal contralateral. (dos casos)

Fuente de Información:

- Revisión de historias clínicas.
- Registro de pacientes que recibieron QTNA facilitado por el Dr. Julio Moreno de la Unidad Funcional de Mama del H.U. de Basurto.
- Revisión de informes anatomopatológicos de las biopsias percutáneas a la QTNA para informar el subtipo molecular, histológico y Ki67.
- Revisión del informe del procedimiento quirúrgico realizado.
- Revisión del informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica y de la Respuesta Patológica según el Sistema de Miller y Payne.

Recogida de información

Se realizó una tabla Excel en donde se reflejaron todas las variables sujetas a estudio.

A continuación, se detallan las variables:

3.2 VARIABLES

1. Edad
2. Estado Menstrual
3. Subtipo histológico
4. Subtipo molecular
5. Ki67
6. Estadío T preoperatorio
7. Estadío N preoperatorio
8. Cirugía realizada
9. Estadío T postoperatorio
10. Estadío N postoperatorio
11. Biopsia Ganglio Centinela
12. Respuesta Patológica Tumoral según Sistema Miller y Payne
13. Respuesta Patológica Ganglionar según Sistema Miller y Payne

3.3 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recopilados todos los datos se han procesado mediante el programa estadístico Stata versión 14.0. Se han obtenido tablas de frecuencia y tablas cruzadas según el tipo de variables y objetivos del estudio; además, se han realizado gráficos y tablas de los parámetros a interés.

Se considera para el análisis como variable dependiente: Respuesta Patológica a la Quimioterapia Neoadyuvante según la Clasificación Miller y Payne (M&P).

1. Tablas de frecuencia:
 - Número de pacientes por año.
 - Pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas.
 - Subtipo histológico tumoral.

- Subtipo molecular tumoral.
- Ki67.
- Estadio clínico Tumoral PreQuimioterapia Neoadyuvante.
- Estadio clínico Ganglionar PreQuimioterapia Neoadyuvante.
- Operación realizada.

2. Tablas cruzadas:

- Tipo histológico / Respuesta patológica tumoral y ganglionar.
- Post y premenopáusicas / Respuesta patológica tumoral y ganglionar.
- Post y premenopáusicas / Subtipo molecular.
- Subtipo molecular / Respuesta patológica tumoral y ganglionar.
- Luminal B Her2+ y Luminal B Her2- / Respuesta patológica tumoral y ganglionar.
- Subtipo histológico, molecular, menopáusica, receptor Her2+ / índice de proliferación tumoral Ki67%.
- Ki67 / Respuesta patológica tumoral y ganglionar.
- Resultados BGC / Subtipo molecular.
- Subtipo molecular, histológico, preM o postM e índice ki67 / Cirugía realizada (Cirugía conservadora vs. Mastectomía).
- Respuesta patológica tumoral y ganglionar / Cirugía realizada (Cirugía conservadora vs. Mastectomía).

Los Resultados se muestran en tablas y gráficos.

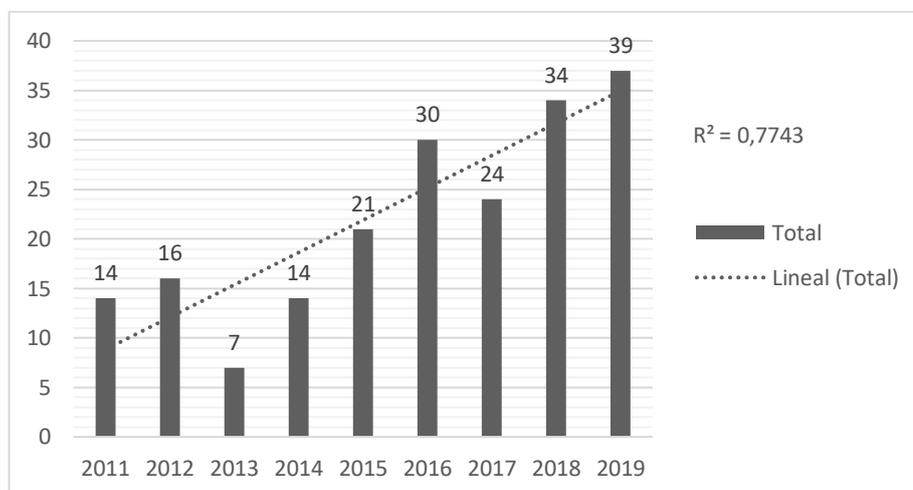
4.RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2019, en la Unidad Funcional de mama del Hospital Universitario de Basurto, 199 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama precoz mediante biopsia percutánea fueron propuestas a un protocolo de tratamiento inicial con quimioterapia neoadyuvante.

De las 199 pacientes, 194 se incluyen en el estudio de comparación de variables. Se excluyen 5 casos, uno por ser operado en otro centro y desconocer el protocolo quirúrgico establecido y la respuesta anatomopatológica (pérdida de seguimiento), y otras cuatro pendientes de finalizar el tratamiento quimioterápico o completar el proceso quirúrgico por lo que se desconoce su estadificación patológica.

Como muestra la **figura 1**. Se objetiva una tendencia a un incremento progresivo en el número de pacientes que han recibido QTNA desde 2011 (14 casos) hasta 2019 (39 casos).

Figura 1. Número de pacientes tratadas con QTNA por año en el Hospital Universitario de Basurto.



Con relación al estatus hormonal, predominan las pacientes premenopáusicas, un total de 124 pacientes, correspondiente a un 62,3% de la población a estudio. Las pacientes postmenopáusicas suponen un 37,7% del total (75 casos). La muestra presenta una media de edad de 49.2 años y una mediana de 48 años, con un rango entre 25 años la más joven y 82 la de mayor edad.

Con respecto al tipo histológico del tumor, en 176 pacientes la BAG diagnosticó un Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI), mientras que en 23 de las biopsias el resultado fue de Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI).

El subtipo molecular que más casos registró fue el Luminal B her2- con un total de 89 pacientes, seguido de Luminal B Her2 + (40 pacientes), Triple negativo (32 pacientes), Her2 puro (23 pacientes) y Luminal A (15 pacientes).

El cuanto al índice de proliferación ki67, revisado mediante los informes de anatomía patológica de la pieza de biopsia percutánea, 15 pacientes presentaban un Ki67 \leq 14%, 67 entre 15% y 30%. En la mayoría de las pacientes (81) el Ki67 se situaba entre el 31% y 70%, mientras que en 36 pacientes la biopsia mostraba un índice de proliferación mayor de 70%.

En cuanto al Estadio T prequirúrgico (tamaño tumoral), examinado tanto mediante los informes de Oncología Médica como por los informes de RMN, predominaron los Estadios T2 (95 pacientes) y T3 (72 pacientes), 13 pacientes presentaban un estadio T4 y 19 un estadio T1. La afectación ganglionar estaba presente en 146 pacientes, mientras que 53 tenían una axila negativa.

Se realizaron un total de 136 mastectomías postneoadyuvancia de las cuales en 114 se acompañó de linfadenectomía axilar y en 22 casos de biopsia selectiva de ganglio centinela pre o postQTNA. Un total de 58 pacientes se beneficiaron de cirugía conservadora, en éstas la linfadenectomía fue realizada en 37 y la biopsia selectiva de ganglio centinela en 21. De las 5 pacientes restantes, una se operó en otro centro y las cuatro siguen en tratamiento quimioterápico o están pendientes de completar tratamiento quirúrgico.

Tabla 3. Características clínicas y moleculares de la muestra

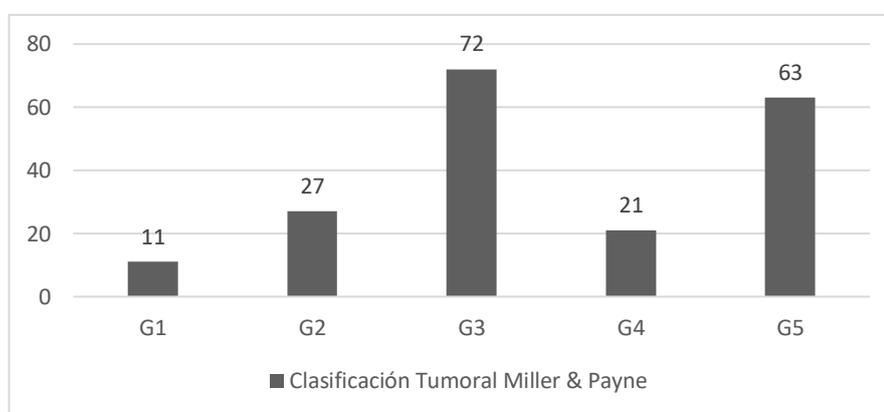
		N	%
Estado menstrual	Premenopáusica	124	62.31
	Postmenopáusica	75	37.69
Subtipo histológico tumoral	CDI	176	86.44

	CLI	23	11.56
Subtipo molecular	Luminal B Her2 -	89	44.72
	Luminal B Her2 +	40	20.10
	Triple negativo	32	16.08
	Her2+ puro	23	11.58
	Luminal A	15	7.54
Ki 67	0-14%	15	7.54
	15-30%	67	33.67
	31-70%	81	40.70
	>70%	36	18.09
T preQTNA	T1	19	9.55
	T2	95	47.74
	T3	72	36.18
	T4	13	6.53
Afectación axilar	Positiva	146	73.37
	negativa	53	26.63
Tipo de intervención	MA + LA	96	48.24
	CC + LA	32	16.08
	BGC + CC	21	10.55
	BGC + MA	22	11.05
	BGC + MA+ LA	18	9.05
	BGC + CC + LA	5	2.51
	No se operan	5	2.51

Una vez finalizado el tratamiento QTNA y tras la cirugía, los informes de anatomía patológica informaron regresión del estadio T en 156 de las pacientes, en un 80.41% del total de las 194 evaluadas. 34 pacientes no sufrieron modificación del estadio T y tan solo progresó en 4 de ellas.

En cuanto a la Respuesta Patológica Tumoral evaluada mediante la clasificación de Miller & Payne, 63 pacientes presentaron una Respuesta Patológica Completa. **Figura 2**

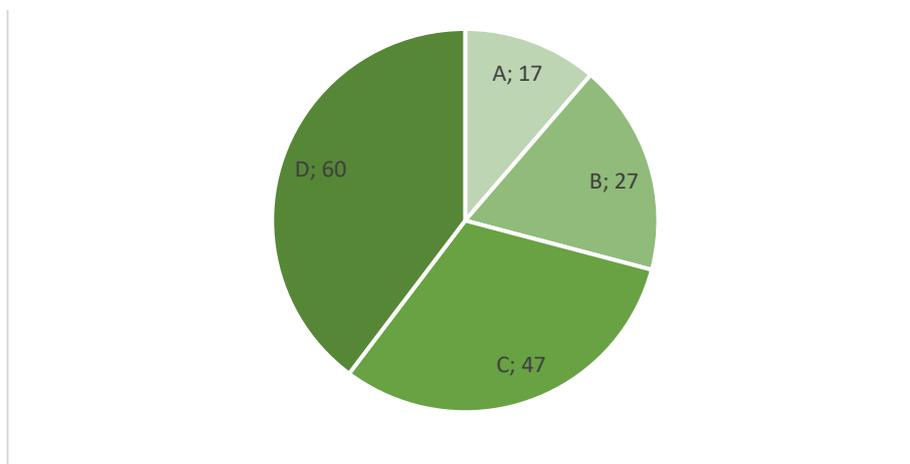
Figura 2. Respuesta Patológica Tumoral (Clasificación Miller & Payne) en la muestra.



Para evaluar la Respuesta Patológica Ganglionar, se analizaron los casos en los que la muestra axilar (linfadenectomía axilar) fue estudiada por el Servicio de Anatomía Patológica. En 43 pacientes no fue necesario realizar una linfadenectomía axilar. Estas pacientes presentaban una Biopsia Ganglio Centinela (BGC) negativa o que informaba de micrometástasis prequimioterapia neoadyuvante, o una BGC postneoadyuvancia negativa en la cirugía postneoadyuvancia.

De las 151 pacientes restantes, 60 (39.7%) presentaban una respuesta ganglionar tipo D (Ganglios linfáticos negativos con cambios postquimioterapia). 47 pacientes mostraban un estadio C, 27 estadio B y 17 estadio A.

Figura 3. Respuesta Patológica Ganglionar (Clasificación Miller & Payne) en la muestra.



4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS POR SUBTIPO HISTOLÓGICO TUMORAL

Tabla 4. Respuesta Patológica tumoral (según clasificación Miller & Payne) en función del subtipo histológico tumoral (CDI, CLI) Se agrupan Respuestas por Respuesta Patológica <30% de la Celularidad (G1 y G2) y mayor (G3, G4 y G5)

MILLER Y PAYNE	CDI		G1 + G2 VS G3 + G4 + G5		CLI		G1 + G2 VS G3 + G4 + G5	
	Count	Percentage	Count	Percentage	Count	Percentage	Count	Percentage
G1	10	5.85%	32	18.71%	1	4.35%	6	26.08%
G2	22	12.86%			5	21.74%		
G3	62	36.26%	139	81.29%	10	43.48%	17	73.99%
G4	17	9.94%			4	17.39%		
G5	60	35.09%			3	13.04%		
TOTAL	171	100%	171	100%	23	100%	23	100%

Para el análisis estadístico se realizaron dos grupos de estudio. Se agruparon las respuestas patológicas G1 y G2, es decir, los que no habían sufrido cambios o sólo cambios mínimos en la celularidad (G1) y en los tumores donde se había producido una disminución de la celularidad menor del 30% (G2). Por otro lado, se agruparon los estadios con reducción de la celularidad entre el 30% y el 90% (G3), mayor del 90% (G4) y respuesta patológica completa (G5).

Al observarse al menos uno de los valores esperados menor a cinco, se analizó la relación entre respuesta patológica tumoral agrupada y el subtipo histológico mediante el test Mid-P exacto. Se obtuvo un valor P de 0.20, por lo que concluimos que **no existe asociación estadísticamente significativa entre la respuesta patológica tumoral y el subtipo histológico tumoral (CDI o CLI), aunque si se muestra una mayor tendencia a respuesta G4 y G5 en los casos de CDI frente a CLI.**

Tabla 5. Respuesta patológica ganglionar completa (Estadio D clasificación Miller y Payne) en función del subtipo histológico tumoral

Subtipo histológico	Respuesta ganglionar completa (Estadio D Miller y Payne)		Respuesta ganglionar parcial o no respuesta (Estadios C y B Miller y Payne)	
	N=	%	N=	%
CDI	54	90%	66	89.19%
CLI	6	10%	8	10.81
Total	60	100%	74	100%

Se analiza la relación entre el subtipo histológico y la respuesta ganglionar completa (estadio D) y la ausencia de cambios atribuibles a la QTNA (estadio B) o la presencia de respuesta parcial (estadio C). En este caso no incluimos el estadio A ya que éste incluye axilas previamente negativas que siguen siendo negativas tras la QTNA.

Los resultados analizados a través del test de Mid-P exacto revelan que **no existe asociación estadísticamente significativa** entre el subtipo histológico y la Respuesta Patológica ganglionar, con un valor-P a una cola de 0.4447.

4.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SEGÚN PACIENTE PREMENOPÁUSICA O POSTMENOPÁUSICA.

Tabla 6. Respuesta Patológica tumoral (según clasificación Miller y Payne) en pacientes postmenopáusicas y premenopáusicas.

MILLER Y PAYNE	PREMENOPÁUSICAS		G1 + G2 VS G3 +G4 + G5		POSTMENOPÁUSICAS		G1 + G2 VS G3 +G4 + G5	
G1	6	4.9%	17	13.9%	5	6.9%	21	29.2%
G2	11	9%			16	22.2%		
G3	54	44.3%	105	86.1%	18	25.0%	51	70.8%
G4	13	10.7%			8	11.1%		
G5	38	31.1%			25	34.7%		
TOTAL	122	100%	122	100%	72	100%	72	100%

Se analiza la relación entre la respuesta patológica tumoral G1-G2 y G3-G5 en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas. El valor de la Chi Cuadrado (6.67 con una P-valor = 0.0049) y el test exacto Mid-P (P-valor 0.0060) sugieren que **existe asociación estadísticamente significativa**. La Odds Ratio (OR) es de 0.3952 con unos límites de confianza que no incluyen el valor nulo (1) de 0.1893-0.8161. El valor obtenido 0.3958 se encuentra entre cero y uno por lo que relacionamos el estado

premenopáusicas como factor de protección, en este caso, **las mujeres premenopáusicas obtienen una mayor Respuesta Patológica Tumoral (G3, G4 o G5) tras la QTNA.**

Tabla 7. Respuesta patológica ganglionar completa (Estadio D clasificación Miller y Payne) en postmenopáusicas y premenopáusicas.

	Respuesta ganglionar completa (Estadio D Miller y Payne)		Respuesta ganglionar parcial o no respuesta (Estadios C y B Miller y Payne)	
	N=	%	N=	%
Postmenopáusica	18	30%	31	41.9
Premenopáusica	42	70%	43	58.1
TOTAL	60	100%	74	100%

Se analiza en función de si la paciente es pre o postmenopáusica la Respuesta Patológica Ganglionar. Ésta agrupa por un lado las Respuesta Patológicas Completa (Estadio D) y por otro, las respuestas parciales (Estadio C) o no respuestas (estadio B). En los resultados tanto de la Chi cuadrado (2.02) con un Valor $p=0.07$, como del test Mid-P exacto (P valor= 0.08), los valores de la P fueron mayores de 0.05. Estos valores se encuentran entre 0.05 y 0.1 por lo que podemos decir que están **próximos al nivel de significación estadística.**

4.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SEGÚN PRE/POSTMENOPÁUSICA Y SUBTIPO MOLECULAR

Tabla 8. Respuesta patológica tumoral según subtipo molecular tumoral en premenopáusicas y postmenopáusicas.

	Luminal A + Luminal B Her 2-		Luminal B Her 2 + + Triple negativo + Her 2 positivo	
	N	%	N	%
Premenopáusica	68	66.7%	54	58.7%
Postmenopáusica	34	33.3%	38	41.3%
TOTAL	102	100%	92	100%

Se analizó la relación entre los subtipos moleculares Luminal A y Luminal B Her2 - por un lado, y Luminal B Her2+ más Triple Negativo más Her2 puro por otro, en pacientes postmenopáusicas y premenopáusicas. El objetivo era observar si la mejor respuesta patológica tumoral en premenopáusicas podía deberse al subtipo molecular como factor de confusión. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas agrupaciones de subtipos moleculares en pre y postmenopáusicas. El valor de la Chi Cuadrado fue de 1.317 con un Valor P de 0.1260, el Test exacto Mid-P tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas con un Valor P de 0.1282.

4.4. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SEGÚN EL SUBTIPO MOLECULAR.

Tabla 9. Respuesta patológica tumoral (según clasificación Miller y Payne) en función del subtipo molecular. Se agrupan los subtipos moleculares Luminal A y Luminal B Her 2- y por otro lado los Her2 + puro, Triple negativo y Luminal B Her2 +.

MILLER Y PAYNE	Luminal A + Luminal B Her 2-				G1 + G2 VS G3 +G4 + G5		Her2 puro + Triple negativo + Luminal B Her 2 +						G1 + G2 VS G3 +G4 + G5	
G1	1	6	0.5%	3.1%	26	25.5%	1	1	2	0.5%	0.5%	1%	12	13%
	7		3.6%				4		2%					
G2	4	15	2.1%	7.7%	76	74.5%	3	2	3	1.5%	1%	1.5%	80	87%
	19		9.8%				8		4%					
G3	7	40	3.6%	20.6%	76	74.5%	3	10	12	1.5%	5.2%	6.2%	80	87%
	47		24.2%				25		12.9%					
G4	2	9	1%	4.6%	76	74.5%	3	3	4	1.5%	1.5%	2.1%	80	87%
	11		5.6%				10		5.1%					
G5	0	18	0%	9.3%	76	74.5%	12	16	17	6.2%	8.2%	8.8%	80	87%
	18		9.3%				45		23.2%					
TOTAL	102		52.7%		102	100%	92			47.3%			92	100%

Tras analizar la respuesta patológica tumoral en ambos grupos de subtipos moleculares mediante el test Chi cuadrado y Mid-P exacto encontramos los siguientes resultados. Una Chi Cuadrado de 4.758 con P valor = 0.0014 y un valor P mediante el test Mid-P exacto de 0.01521. Ambos valores P son menores de 0.05 por lo que podemos afirmar que la asociación es estadísticamente significativa. **El grupo de subtipos moleculares Her2+, Triple Negativo y Luminal B Her2+ están ligados una mayor Respuesta Patológica Tumoral (G3, G4, G5) tras la Quimioterapia Neoadyuvante.**

La Odds Ratio (OR) es de 0.4403 con unos límites de confianza que no incluyen el valor nulo (1) de 0.1893-0.8161 por lo que es estadísticamente significativa. El valor obtenido 0.04403 se encuentra entre cero y uno, por lo que relacionamos tales subtipos

moleculares como factores protectores, es decir, **las mujeres con subtipos moleculares Her2+, Luminal B Her2 positivo y Triple negativo obtienen una mayor Respuesta Patológica Tumoral (G3, G4 o G5) tras la QTNA.**

Tabla 10. Respuesta patológica ganglionar completa (Estadio D clasificación Miller y Payne) en función del subtipo molecular tumoral

Subtipo molecular	Respuesta ganglionar completa (Estadio D Miller y Payne)		Respuesta ganglionar parcial o no respuesta (Estadios C y B Miller y Payne)	
	N=	%	N=	%
Luminal A + Luminal B Her 2 Negativo	26	43.3%	54	72.9%
Her2 puro + Triple negativo + Luminal B Her2 Positivo	34	56.7%	20	27.1%
TOTAL	60	100%	74	100%

Se analiza la relación entre los subtipos moleculares Luminal A y Luminal B Her2 negativo comparado con los subtipos Her2 puro, Luminal B Her2 positivo y triple negativo, según la respuesta patológica ganglionar completa (estadio D) por un lado, y parcial (C) o negativa (B) por otro. Se realiza un test de Chi cuadrado con un valor de 12.1 (P valor = 0.0002). También se analiza mediante el Test Mid-P exacto (P valor= 0.0002). Ambos valores P son estadísticamente significativos.

La Odds Ratio (OR) es de 0.2861 con unos límites de confianza que no incluyen el valor nulo (1), de 0.1365 – 0.5878, por lo que es estadísticamente significativa. El valor obtenido 0.2861 se encuentra entre cero y uno por lo que relacionamos estos subtipos moleculares como factores protectores, es decir, **las mujeres con subtipos moleculares Her2+, Luminal B Her2 positivo y Triple negativo obtienen una**

mayor Respuesta Patológica Ganglionar Completa (Estadio D de la clasificación de Miller&Payne) tras la QTNA.

Tabla 11. Respuesta patológica tumoral (Clasificación Miller y Payne) en los Subtipos Luminal B Her 2 – y Her2 +

MILLER Y PAYNE	Luminal B Her 2 negativo		G1 + G2 VS G3 +G4 + G5		Luminal B Her 2 positivo		G1 + G2 VS G3 +G4 + G5	
G1	6	3.1%	21	23.9%	2	1%	5	13.2%
G2	15	7.7%			3	1.5%		
G3	40	20.6%	67	76.1%	12	6.2%	33	86.8%
G4	9	4.6%			4	2.1%		
G5	18	9.3%			17	8.8%		
TOTAL	88	45.4%	88	100%	38	19.6%	38	100%

Se analiza Respuesta patológica tumoral en función de los subtipos moleculares Luminal B Her2 negativo y positivo. Mediante el test de Chi cuadrado se obtiene un valor de 1.857 (P valor = 0.0856). El test Mid-P exacto obtiene una P valor de 0.089. Por lo tanto, al encontrarse el valor P entre 0.05 y 0.1, podemos afirmar que es un valor **próximo a la significación estadística, aunque no se considere estadísticamente significativo. Existe una tendencia a una mayor respuesta tipo G4 y G5 en el subgrupo que expresa Her 2 sobre el que no.**

Tabla 12. Respuesta patológica ganglionar completa (Estadio D clasificación Miller y Payne) en Subtipo Luminal B Her 2 negativo y positivo.

	Respuesta ganglionar completa (Estadio D Miller y Payne)		Respuesta ganglionar parcial o no respuesta (Estadios C y B Miller y Payne)	
	N=	%	N=	%
Luminal B Her2 positivo	12	32.4%	10	17.2
Luminal B Her2 negativo	25	67.6%	48	82.8%
TOTAL	37	100%	58	100%

Sin embargo, se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Chi cuadrado 2.929 con P valor 0.043 y Mid-P exacto con P valor= 0.0493) entre la respuesta patológica ganglionar y los subtipos Luminal B Her2+ y Luminal B Her 2-.

En este caso la Odds Ratio con un valor de 0.4381 posee unos limites de confianza de 0.16-1.16, entre ellos se encuentra el valor nulo 1, por lo que no existe una asociación estadísticamente significativa, el subtipo Luminal B Her2+ no se puede considerar factor protector frente al subtipo Luminal B Her2- en cuanto a la Respuesta Ganglionar Completa.

4.5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL KI67.

Tabla 13. Distribución del Ki67 en las pacientes en función de las características clínico-patológicas.

Características	Número (%)	Ki67		Valor χ^2	P-valor	Ki67, media \pm DS, %	ANOVA (Mas un subgrupo) o T-test	P-valor
		Bajo (<30%)	Alto (\geq 30)					
Menopáusica								
PreM	124 (62)	38	86	0.645	0.4219	44.82 \pm 25.35	t=-0.612	p= 0.541
PostM	75 (38)	19	56			47.09 \pm 25.32		
Subtipo histológico								
CDI	176 (88.4)	41	135	21.307	3.9 e-6	48.84 \pm 24.4	t=6.8679	p= 5.4 e-8
CLI	23 (11.6)	16	7			21.43 \pm 16.96		
Subtipo Molecular								
Luminal A	15(7.5)	15	0	50.096	3.448e-10	8.73 \pm 3.76	F=27.6117	p= 2.2e-16
LuminalB Her 2-	89 (44.7)	29	60			42.43 \pm 21.31		
LuminalB Her2+	40 (20.1)	8	32			44.1 \pm 18.11		

Her2 puro	23 (11.6)	3	20			46.6±21.98		
Triple negativo	32 (16.1)	2	30			73.31±23.53		
Receptor Her2								
Her2+	63 (71.4)	11	52	5.64	0.017	45.01±19.48	t=0.2841	p= 0.776
Her2-	136 (28.6)	46	90			45.98±27.64		

Se ha analizado la distribución del índice de proliferación tumoral Ki67 en las pacientes en función de si son post o premenopáusicas, el subtipo histológico, el subtipo molecular y la presencia o ausencia de receptores Her2+ positivos. Se ha analizado cada subgrupo en primer lugar mediante el test de Chi cuadrado, en función de si el Ki67 era alto (mayor o igual a 30) o bajo (menor de 30). Sumado a éste y dado que el Ki67 corresponde a una variable cuantitativa, se han realizado (dependiendo del número de variables) test T- Student (para comparar medias de dos grupos) o test ANOVA (para comparar medias de 3 o más grupos).

El índice de proliferación **Ki67 no presenta en la muestra una asociación estadísticamente significativa según la paciente sea premenopáusica o postmenopáusica**. El test Chi Cuadrado resultante del análisis en función de si el Ki67 era bajo o alto, fue de 0.645 con un valor P de 0.4219. Se realizó también un análisis de medias mediante el test de la T de Student, obteniéndose un valor p de 0.541, no significativo.

En cuanto al análisis en función del **subtipo histológico tumoral (CDI o CLI) se encontraron diferencias estadísticamente significativas**. Mediante el test de la Chi cuadrado (21.307) se obtuvo un valor P de 3.9 e-6. También fue estadísticamente significativo el análisis de las medias mediante la T de Student, con un valor P de 5.4 e-8. El Carcinoma Ductal Infiltrante presenta índices de proliferación más elevados

Respuesta Patológica Tumoral (M&P)								
G1	11 (5.7)	3	8	$\chi^2= 9.41$ (indiv.)	p=0.05144	37.18±19.25	KW= 12.261 (indiv)	P=0.015
G2	27 (13.9)	14	13			39±28.98		
G1+G2	38 (19.6)	17	21	$\chi^2=6.247$ (agrup.)	p=0.0062	38.47±26.28	T-test= -2.11 (agrup)	P=0.035
G3	72 (37.1)	20	52			44.65±24.84		
G4	21 (10.8)	5	16			39.85±19.59		
G5	63 (32.5)	13	50			54.73±25.12		
G3+G4+G5	156 (80.4)	38	118			48.07±24.84		

Se ha analizado la asociación entre el índice de proliferación tumoral Ki67 y la respuesta patológica tumoral según la clasificación de M&P, tanto por cada subgrupo (indiv.) como agrupados (agrup.) G1+G2 vs G3-G4-G5. El análisis de la Chi Cuadrado en función de Ki67 alto o bajo ha sido muy cercano al nivel de significación estadística en el análisis por subgrupos ($p=0.0541$) y significativamente estadístico una vez agrupados ($p=0.0062$). El análisis mediante el test de la T de Student para los estadios agrupados ($p=0.03596$) ha sido estadísticamente significativo.

Antes de realizar el test de ANOVA se ha comprobado que las variables no siguen una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk (G1 y G4 >0.05) y se ha comprobado la Homocedasticidad de la muestra mediante el test de Barlett (P

valor=0.36). La muestra no sigue una distribución normal ni hay homogeneidad de varianzas por lo que está indicado realizar el test de Kruskal-Wallis. Se obtiene un valor de 12.261 cuyo valor P es 0.01551. **Admitimos que existe asociación estadísticamente significativa entre los diferentes subgrupos y el Ki67.** Al realizar un análisis lineal para observar cuál de los subgrupos es estadísticamente significativo, observamos que **la Respuesta Patológica Completa (G5) está significativamente asociada a un índice de proliferación elevado (p=0,0316)**

Tabla 15. Distribución del índice de proliferación tumoral ki67 en función de la Respuesta Patológica Ganglionar Completa (estadio D M&P) y Respuesta Patológica Parcial (C) + ausencia de respuesta (B)

Características	Número (%)	Ki67		Valor χ^2	P-valor	Ki67, media \pm DS, %	T-test	P-valor
		Bajo (<30%)	Alto (\geq 30)					
Respuesta Ganglionar Tumoral (M&P)								
Completa (Estadio D)	60 (44.8)	15	45	0.6031	P=0.2187	52.15 \pm 25.13	2.9246	P= 0.004
Parcial (C)+No respuesta (B)	74 (55.2)	23	51			40.06 \pm 22.66		

Se ha analizado la respuesta patológica ganglionar en función del Ki67. Ésta se ha dividido en dos grupos, respuesta patológica completa (D) a la QTNA y respuesta parcial (C) o ausencia de ésta (B). Mediante el test de la T de Student (2.9246) se ha obtenido un valor P de 0.004, por lo que podemos afirmar que existe **una asociación estadísticamente significativa entre un Ki67 elevado y la elevada respuesta patológica axilar.**

4.6. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA Y PIEZA DE LINFADENECTOMIA AXILAR.

Tabla 16. Relación entre los tipos de intervenciones llevadas a cabo, así como los resultados de las BGC, y las respuestas patológicas ganglionares D y A encontradas en las linfadenectomías realizadas.

Intervención realizada		N		%		Estadios Miller & Payne D + A (axila negativa)	
						N	%
Mastectomía (M) + Linfadenectomía (LA)		96		49.5%		49/96	51.04%
Cuadrantectomía (CC)+ Linfadenectomía (LA)		32		16.5%		19/32	59.4%
Biopsia Ganglio centinela + M/CC ± LA	Negativa	66	33	34%	17%	No Linfadenectomía	
	Micrometástasis		15		7.7%	9/9	100%
	Macrometástasis		18		9.3%	9/18	50%
TOTAL		194		100%			

A 96 pacientes se les realizó Mastectomía más linfadenectomía ya que tenían una axila previa positiva (confirmada por BAG pre QTNA). Tras analizar la pieza quirúrgica, 49 (51,04%) presentan una axila negativa.

A 32 pacientes se les realizó cuadrantectomía más linfadenectomía por los mismos motivos. Tras analizar la pieza quirúrgica, 19 (59.4%) presentaban axila negativa en el estudio anatomopatológico.

En las 66 pacientes restantes se realizó BGC pre o postquimioterapia. Se obtuvo un resultado negativo en 35 casos, tras los cuales no se realizó Linfadenectomía. Las pacientes cuyo GC fue informado de micrometástasis (n=15) o macrometástasis (n=18) suman un total de 33. En el caso de macrometástasis las axilas son consideradas positivas, y se ha realizado linfadenectomía posteriormente. Tras analizar la pieza quirúrgica de las axilas con macrometástasis en la BGC, 4 con ganglios preQTNA positivos presentaban respuesta patológica completa (Estadio D M&P) y otras 5 con axila preQTNA negativa presentaban ausencia de invasión axilar (Estadio A). Es decir, 9 (50%) de las linfadenectomías que se realizaron de las 18 pacientes con macrometástasis en la BGC, fueron negativas en el análisis posterior de la pieza quirúrgica.

En cuanto a los resultados de la BGC de micrometástasis, los protocolos han ido cambiando, hay casos en los que la axila era considerada negativa y no se realizaba el vaciamiento ganglionar, mientras que en otros ha sido considerada como positiva procediéndose a la linfadenectomía. En nuestra serie, 15 pacientes presentaron afectación micrometástasica en la BGC. Se realizó vaciamiento ganglionar a 9 de ellas siendo en el 100% de los casos la axila negativa tras el estudio anatomopatológico de la grasa axilar.

4.7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CIRUGÍA REALIZADO.

Tabla 17. Número de Cirugías Conservadoras y Linfadenectomías realizadas en pacientes tras cumplir los ciclos de QTNA en función del Subtipo Molecular, Subtipo histológico, Edad, Ki67.

		N total (%)	Cirugía conservadora	Mastectomía	Valor χ^2	P valor
Subtipo molecular	Luminal A + Luminal B Her2 -	102 (52.6)	24	78	4.161	P=0.02
	Luminal B Her 2 + + Her2 puro + Triple negativo	92 (47.4)	34	58		
Subtipo histológico	CDI	171 (88.1)	54	117	0.92	P=0.1678
	CLI	23 (11.9)	5	18		
Edad	Premenopáusicas	122 (62.9)	38	84	0.2453	P=0.3102
	Postmenopáusicas	72 (37.1)	20	52		
Ki67	BAJO (<30)	55 (28.4)	14	41	0.7228	P=0.1976
	ALTO (≥ 30)	139 (71.6)	44	95		

Se analiza mediante el Test de Chi cuadrado si existe asociación entre el tipo de cirugía (Cirugía conservadora o mastectomía) realizada tras la QTNA y distintos factores clínico-patológicos.

No se encuentra asociación estadísticamente significativa entre el subtipo histológico y el tipo de cirugía (p valor = 0.1678), tampoco entre pacientes post y premenopáusicas (p valor = 0.3102) ni en función de si el Ki67 es alto (≥ 30) o bajo (< 30) con un P valor de 0,1976.

Si que se encuentra asociación estadísticamente significativa (p=0.02) en los tipos de cirugías llevadas a cabo en los subtipos moleculares Luminal A y Luminal B her2- por un lado, y los subtipos Triple Negativo, Her2 puro y Luminal B her2 +. **El conjunto de subtipos moleculares Luminal B Her2+, Triple Negativo y Her2 puro se benefician más de la cirugía conservadora**

Tabla 18. Relación entre el número de cirugías conservadoras y Linfadenectomías tras la QTNA en las pacientes en función de la respuesta tanto tumoral como ganglionar.

		N total (%)	CC		Mastectomía		Valor χ^2	P valor
Respuesta patológica tumoral (Clasificación Miller y Payne)	G1	11 (5.7)	1	G1+G2 7	10	G1+G2 31	2.969	0.04243
	G2	27 (13.9)	6		21			
	G3	72 (37.1)	21	G3G4G5 51	51	G3G4G5 105		
	G4	21 (10.8)	8		13			
	G5	63 (32.5)	22		41			
Respuesta patológica ganglionar	D	60 (44.8)	19		41		3.623	0.028
	B +C	74 (55.2)	13		61			

Se analiza la relación entre el tipo de cirugía llevada a cabo tras la QTNA (Cuadrantectomía o Mastectomía) en función de la Respuesta Patológica Tumoral (estadios G1 y G2 contra G3, G4 y G5) y Respuesta Patológica Ganglionar completa (D) contra Parcial (C) y no respuesta (B).

Analizando los datos mediante el Test de Chi cuadrado, en la Respuesta Tumoral se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.04243$) por lo que **deducimos que existe relación entre una mayor respuesta patológica (G3-G5) y una mayor realización de cirugías conservadoras.**

Analizamos Respuesta Patológica Ganglionar mediante el test de la Chi cuadrado donde se obtiene valor de 3.623 (P valor= 0.028). Por lo que afirmamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta completa y la nula o parcial. De este modo, asumimos que en **pacientes con una Respuesta Patológica Ganglionar Completa es más probable que la respuesta mamaria sea también más favorable y por ello más probable que sean candidatas a cirugía conservadora postneoadyuvancia.**

5.DISCUSIÓN

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) para el cáncer de mama es la administración de terapia sistémica a pacientes previa a la cirugía. Inicialmente, se utilizaba para disminuir el estadio en tumores inoperables. Hoy en día, es una herramienta terapéutica que permite en muchos casos evitar la mastectomía y realizar una cirugía de conservación mamaria (11). Por consiguiente, está cambiando el concepto de relacionar el tratamiento quimioterápico neoadyuvante con el carcinoma de mama localmente avanzado y cada vez se asocia más al carcinoma de mama precoz.

Entre los objetivos clásicos de la QTNA destacaban:

1. Aumentar la resecabilidad de tumores localmente avanzados de mama y cáncer inflamatorio (estadios IIIA – IIIC) y permitir la administración temprana de terapia sistémica en pacientes con elevado riesgo de enfermedad sistémica oculta.

2. Incrementar la realización de cirugía conservadora en estadios II y III de cáncer invasivo que de otra manera requeriría de mastectomía.
3. Proporcionar a la paciente resultados estéticos más favorables.
4. Disminuir la morbilidad y extensión de cirugía axilar en mujeres con afectación ganglionar axilar
5. Disminuir el estadio axilar en mujeres con axila positiva, quienes se pueden beneficiar de una futura Biopsia Ganglio Centinela, evitando la linfadenectomía y sus consecuencias. (20)

La evaluación de la respuesta clínica se basa en los criterios RECIST, agrupados en cuatro categorías:

1. Respuesta completa (lesión no detectable).
2. Respuesta parcial (>30% de reducción del diámetro máximo de la lesión).
3. Enfermedad estable (<30% de reducción del diámetro máximo de la lesión).
4. Enfermedad progresiva (>20% de incremento del diámetro máximo de la lesión). (21)

La respuesta tumoral óptima a la QTNA es la respuesta clínica completa (RCc) en la cual no hay evidencia palpable ni por imagen de tumor residual.

La evaluación de la respuesta patológica a la QTNA se realiza mediante la Clasificación de Miller y Payne (MyP). Consta de una escala de 5 categorías que tienen en cuenta el porcentaje de reducción de celularidad tumoral. El grado 1 corresponde a la ausencia de respuesta (no hay reducción en el número de células tumorales), del grado 2 al grado 4 hay una respuesta parcial y el grado 5 refleja una respuesta patológica completa, en la que no hay tumor residual (se incluye la persistencia de carcinoma intraductal). **Tabla 1** (19)

La respuesta patológica axilar se valora entre los grados A y D. Siendo el D el de mayor respuesta al tratamiento neoadyuvante. **Tabla 2** (19)

La quimioterapia neoadyuvante es una herramienta de uso cada vez más frecuente en el carcinoma de mama. Entre los argumentos para su empleo destaca, como se ha referido, la capacidad de transformar a pacientes con indicación de mastectomía a cirugía conservadora. (14)

Las pautas más empleadas de tratamiento quimioterápico neoadyuvante incluyen regímenes con antraciclinas y taxanos (docetaxel o plaquitaxel), a los que se añade trastuzumab en caso de tumores que sobreexpresan Her2. Suelen ser los mismos regímenes empleados en tratamiento adyuvante. (16)

Los regímenes más habituales son:

- AC (adriamicina-ciclofosfamida) cada 21 días x 4 ciclos. + Docetaxel cada 21 días x 4 ciclos.
 - TAC (docetaxel-adriamicina-ciclofosfamida) cada 21 días x 6 ciclos.
 - AC (adriamicina-ciclofosfamida) cada 21 días x 4 ciclos. + Paclitaxel semanal x 12 semanas.
 - En tumores Her2 se añade trastuzumab ± pertuzumab asociado al taxano.
- (16)

Con el objetivo de estadificar adecuadamente a las pacientes de modo previo al tratamiento, se debe de realizar mamografía, ecografía mamaria y RMN mamaria, así como el proponer la colocación de un marcador metálico en la lesión que permita la localización original de la situación tumoral si es buena la respuesta al tratamiento. (21)

Existen dos tipos de respuesta tumoral a la quimioterapia.

- Patrón de reducción concéntrico: La QTNA deja un único foco de tumor residual coincidiendo con el área palpable o visible en las imágenes mamarias.
- Patrón de respuesta dispersa: tras el tratamiento quedan varios focos de cáncer residual, a veces, ocupando un área mayor a la palpable o visible en las imágenes. (22)

Estas pacientes con respuesta dispersa son peores candidatas a conservación mamaria. En muchas ocasiones la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante no es completa. (22)

El tratamiento quirúrgico se planifica entre la cuarta y sexta semana tras finalizarse la QTNA. El tipo de cirugía depende de la extensión de la lesión al diagnóstico y del tipo de respuesta al tratamiento. Estudios retrospectivos apoyan la realización de Biopsia

Ganglio Centinela (BGC) tras la QTNA en mujeres con cN0 (no hallazgos sugestivos de ganglios axilares sospechosos de malignidad en la exploración física) o ganglios axilares negativos en la Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) o Biopsia Asistida por Vacío (BAV). (23)

En caso de encontrar en la BGC ganglios axilares positivos o si los ganglios centinela no son identificados se realiza una linfadenectomía axilar. En ciertos casos, se puede realizar BGC previo a la QTNA en pacientes con axila clínicamente negativa si conocer la histología ganglionar es importante para tomar decisiones pretratamiento. Las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network), también apoyan el uso de BGC después de la QTNA en pacientes con axila previa positiva convertida a clínicamente negativa. (24)

El protocolo de actuación quirúrgica se ha ido modificando con el paso de los años. A los pacientes sin sospecha clínica y radiológica de afectación ganglionar axilar se les empezó realizando una biopsia selectiva de ganglio centinela preQTNA, en caso de ser negativa se les proponía una abstención quirúrgica de la axila en el tratamiento quirúrgico definitivo y una linfadenectomía axilar en caso de positividad. Más adelante, de acuerdo con las guías clínicas vigentes, en caso de negatividad clínica y radiológica axilar preQTN se realizaba la biopsia selectiva de ganglio centinela asociado a cirugía mamaria tras finalizarla. En caso de estudio intraoperatorio del GC positivo se completaba la cirugía con linfadenectomía axilar. (23)

La cirugía a nivel mamario está determinada en función de la intensidad de la respuesta al tratamiento neoadyuvante y de su calidad (respuesta concéntrica o dispersa). (22)

Está aceptada la realización del control radiológico mamario de la respuesta a QTNA con RMN mamaria. Actualmente, la RMN presenta mejores resultados en la detección de la enfermedad, aunque sigue siendo inferior en la detección de enfermedad residual axilar, donde la ecografía sigue siendo el Gold Standard. Las guías clínicas recomiendan por tanto la combinación de RMN y estudio ecográfico axilar. (25)

Las pacientes con enfermedad no palpable deben ser sometidas a procesos de localización de la lesión remanente mediante el marcador tisular. Se realiza mediante localización radioguiada. (23)

El informe patológico debe incluir: extensión de la enfermedad residual invasiva e in situ, invasión in situ de los márgenes quirúrgicos, total de ganglios positivos y negativos y presencia de extensión extraganglionar. La Respuesta Patológica debe estar evaluada mediante el Sistema de Miller y Payne. (19, 26)

La mastectomía ahorradora de piel y complejo areola-pezón puede ser realizada si preserva piel y/o pezón remanente clínicamente no invadido por el tumor, siempre y cuando se consigan unos márgenes negativos. (27)

Además de la posibilidad de incrementar el número de cirugías conservadoras, se ha demostrado que una adecuada remisión patológica mamaria y axilar postQTNA tiene implicación pronóstica. De hecho, la remisión patológica completa se considera un marcador subrogado de buen pronóstico. (28)

Se ha demostrado que pacientes que consiguen una respuesta patológica completa (RPc) a la QTNA tienen tasas de recurrencia más bajas que aquellas con respuesta patológica parcial (RPp) (10). De todas formas, la RPc sólo se consigue en el 20% -30 % de las pacientes y se puede predecir en función de la biología tumoral. Tumores Her2 positivo y Triple negativo son buenos candidatos para la QTNA ya que presentan tasas más elevadas de RPc. Es más, pacientes con alto grado de receptores hormonales negativos son mejores candidatas a conseguir una RPc del tumor primario después de la QTNA. (28)

Un metaanálisis reciente, ha comprobado la mejoría de periodo libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con una respuesta patológica completa y tumores invasivos Triple Negativo y cáncer con el receptor HER2/neu amplificado que son tratadas con terapia anti Her2-neu. (29)

La respuesta patológica completa (RPc) se define como la ausencia de enfermedad residual invasiva en mama y ganglios axilares. Se incluye como RPc el Carcinoma Ductal in Situ (CDIS). De todas formas, desde un punto de vista quirúrgico, la presencia o ausencia de CDIS es importante para una resección completa y un mejor control local. (28)

Existen diferencias pronósticas entre los diferentes subtipos moleculares de carcinoma de mama, en relación con la expresión en la membrana de sus células de receptores de

estrógeno, de progesterona, en los de Her 2 y en cuanto a factores de proliferación celular como el Ki-67. Además de las implicaciones pronósticas, estos biomarcadores también se consideran factores predictivos de respuesta al tratamiento. Una reciente publicación del año 2019 en *Oncology letters*, refiere que la respuesta patológica de los tumores de mama a la QTNA está significativamente asociada con:

1. Subtipo de receptor (p=0.0001): Existe una mayor respuesta en aquellos tumores con receptores Her2+, cuya mejor respuesta es observada con el tratamiento combinado de Trastuzumab, Pertuzumab y Docetaxel. Los segundos tumores con mejor índice de respuesta son los que presentan Receptores de estrógenos positivos (RE+ /Her2-).
2. Estado menopáusico (p=0.0368): Se ha observado un mayor índice de respuesta patológica completa en mujeres premenopáusicas que en postmenopáusicas.
3. Estadio T (p=0.0007): Los estadios T2 y T4 pre QTNA han sido los que han logrado una mayor RPc.

Por el contrario, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en cuanto a la obesidad (p=0.6128), Subtipo histológico (p=0.3238), Ki67 (p=0.1747), Estadio N (p=0.8914) y edad (p=0.0730). Dentro de los subtipos moleculares que mejor respuesta consiguen con la QTNA se encuentran los subtipos Luminal B, Triple Negativo y Her2 positivo. (30)

Con estos argumentos se ha analizado en nuestra población la respuesta patológica tumoral tanto mamaria como axilar, tras QTNA en una población heterogénea de tumores en cuanto a edad, tipo histológico subtipo molecular e índices proliferativos (Ki-67) con finalidad de detectar qué subgrupo se beneficia más de un tratamiento neoadyuvante. El beneficio se ha estudiado tanto en respuesta patológica (mamaria y/o axilar) y ahorro quirúrgico, esto es, en tasa de conservación mamaria y ahorro de vaciamientos axilares innecesarios.

Nuestra tendencia, como se refleja en la **figura 1**, es ampliar el abanico de oferta de tratamiento quimioterápico neoadyuvante a medida que han pasado los años, a aquellas pacientes que por protocolo serían candidatas a tratamiento quimioterápico postquirúrgico. En nuestra población, no parece existir diferencia en la respuesta al

tratamiento entre el tipo histológico ductal infiltrante y el lobulillar infiltrante, aunque existe una tendencia a más respuesta patológica mamaria quasi-completa (G4 y G5) en el ductal. Las pacientes premenopáusicas presentan una mayor respuesta patológica mamaria y mayor tendencia a respuesta patológica axilar (sin significación estadística) que las postmenopáusicas. Además, en los subtipos moleculares de alto riesgo (Luminal B her 2 +, her 2 puro y triple negativo) es estadísticamente más frecuente la respuesta patológica tanto mamaria como axilar.

Analizado el subtipo molecular luminal B, hemos deducido que, en nuestra población, aquellos que sobre expresan Her 2 y los que no lo hacen, no parecen tener diferencias en respuesta axilar, aunque en la respuesta mamaria hay tendencia a una mayor respuesta en los que lo sobre expresan. Probablemente si excluimos la respuesta G3, y analizásemos solo la quasi-completa (G4) o completa (G5) encontraríamos significación estadística.

Un mayor o menor índice de proliferación celular Ki-67, no se ha visto asociado a la edad de las pacientes. Sin embargo, sí es más alto en el CDI que en el CLI y en tumores con subtipo molecular de alto riesgo, también se asocia a una mayor respuesta patológica tanto mamaria como axilar.

A pesar de una adecuada respuesta patológica, si ésta no es concéntrica puede que no sea posible realizar una cirugía de conservación mamaria. En nuestra población de pacientes con perfiles moleculares de alto riesgo la tasa de conservación mamaria tras QTNA es estadísticamente superior que en los de bajo riesgo, y va en paralelo a una respuesta patológica axilar completa.

Como esquema sencillo, podemos suponer que, en nuestra población, una mayor respuesta patológica a nivel mamario se asocia a una superior tasa de cirugías conservadoras realizadas. La respuesta axilar completa se suele asociar también a una respuesta patológica mamaria más elevada y por tanto una mayor tasa de conservación mamaria.

En aquellas pacientes en las que hemos optado por realizar una linfadenectomía axilar postQTNA por adenopatías positivas previas al mismo, nuestros datos muestran una negativización de la afectación axilar en un 53% de los casos. Estos datos pueden

hacernos replantear el manejo axilar tras diagnóstico de afectación axilar previa a la QTNA si esta se negativiza clínica y radiológicamente tras la misma.

6. CONCLUSIONES

En las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama precoz en la Unidad de mama del Hospital Universitario Basurto, a medida que han pasado los años y desde el 2011 se oferta con más frecuencia el tratamiento con QTNA previa a la cirugía.

En respuesta a nuestro objetivo principal, hemos detectado que aquellos tumores con perfil molecular de alto riesgo (luminal B her2 +, Her 2 puro o triple negativo) la QTNA se asocia de forma significativa a una mayor respuesta patológica a nivel mamario y axilar y a una mayor tasa de cirugías de conservación mamaria.

Además, dentro de los diferentes subtipos moleculares, en aquellos tumores que presentan un índice de proliferación Ki-67 más alto, la respuesta patológica (mamaria y axilar) y la tasa de conservación mamaria es mayor que con un Ki-67 bajo.

Por consiguiente, la paciente ideal en nuestra población, a la que podemos ofrecer un mayor beneficio con un tratamiento QTNA es una paciente premenopáusicas, con un carcinoma de mama tipo ductal infiltrante, con un perfil molecular de alto riesgo, esto es, un luminal B Her2 +, un Her 2 puro o un triple negativo, y con un alto índice de proliferación Ki-67. Este beneficio se manifiesta tanto en mejores respuestas patológicas a nivel mamario y axilar (Según clasificación de Miller y Payne) y en mayores tasas de conservación mamaria.

Queda en nuestro deber el adecuar el manejo axilar de aquellas pacientes con afectación metastásica axilar previa a la QTNA que se negativicen clínica y radiológicamente tras la misma, en nuestra población comprendía un 53% de los casos. Estas pacientes se pueden beneficiar de la realización de un ganglio centinela postQTNA, reduciendo de este modo la morbilidad axilar.

Actualmente en la bibliografía está el debate de si en las pacientes con una respuesta radiológica completa tras la QTNA se pudiese evitar la cirugía y realizar únicamente radioterapia en pacientes con una respuesta radiológica completa tras la QTNA.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Seom.org. (2018). Las cifras del cáncer en España 2018. [online] Available at: <https://www.seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>.
- (2) AECC.es. (2019). Datos cáncer de mama 2019. [online] Available at: https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Datos-cancer-mama_2019_0.pdf
- (3) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7.
- (4) Vasco, E. (2018). Funcionamiento del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama y participación en el mismo - Cancer de mama-Enfermedades-CiudadaníaOsakidetza-Euskadi.eus. [online] Osakidetza.euskadi.eus. Available at: http://www.osakidetza.euskadi.eus/ccm_ir/es/.
- (5) Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighteen edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:290-303.
- (6) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-10874.
- (7) Petit T, Wilt M, Velten M, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2004;40(2):205–211.
- (8) Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005 Aug 15;11(16):5678-5685.
- (9) Bellocq JP, Luporsi E, Barrière J, et al. [uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®]. Prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management]. *Annales de Pathologie*. 2014 Oct;34(5):349-351.
- (10) Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort

study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718

(11) ESMO.org. (2019) Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. [online] Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer>.

(12) Blichert-Toft M, Nielsen M, Durning M, Moller S, Rank F, Overgaard 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 DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47(4):672-681.

(13) EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014 Jun 21;383(9935):2127-2135.

(14) Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2433–2443.

(15) Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs*. 2016;30(2):75–86. doi:10.1007/s40259-016-0162-9

(16) Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol*. 2006; 24:1940-9

(17) Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss IJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol*. 2002;80(1):4–11.

(18) Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159.

- (19) Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320–327
- (20) Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 2007;94(10):1189–1200.
- (21) Kitajima K, Miyoshi Y, Yamano T, Odawara S, Higuchi T, Yamakado K. Assessment of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using MRI and FDG-PET/CT-RECIST 1.1 vs. PERCIST 1.0. *Nagoya J Med Sci*. 2018;80(2):183-197.
- (22) Tomida K, Ishida M, Umeda T, Sakai S, Kawai Y, Mori T, et al. Magnetic resonance imaging shrinkage patterns following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinomas with an emphasis on the radiopathological correlations. *Mol Clin Oncol* 2014;2(5):783-8.
- (23) Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009; 16: 551-563.
- (24) Ncmn.org (2015). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (Breast Cancer). [Online] Available at: http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/breast.pdf.
- (25) Bosch, A.M., Kessels, A.G., Beets, G.L. Preoperative estimation of the pathologic breast tumor size by physical examination, mammography and ultrasound, a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur. J. Radiol*. 2003, 48, 285–292.
- (26) Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8500 - 8505.
- (27) Wu Z, Kim H, Lee J, et al. Breast Cancer Recurrence in the Nipple-Areola Complex After Nipple-Sparing Mastectomy With Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2019;154(11):1030–1037.
- (28) Spring L, Greenup R, Niemierko A, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With

Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(10):1216 - 1223

(29) Hoferlin LA, E Chalfant C, Park MA. Challenges in the Treatment of Triple Negative and HER2-Overexpressing Breast Cancer. J Surg Sci. 2013;1(1):3 - 7.

(30) Del Prete S, Caraglia M, Luce A, et al. Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A single center experience. Oncol Lett. 2019;18(4):3873 - 3879. 00