



Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Especialización Médico-Quirúrgica en Medicina Interna

Incidencia De Respuesta Patológica Completa En Pacientes Con Cáncer De Seno Tratadas Con
Quimioterapia Neoadyuvante En Bogotá

Presentado por:

Sebastián Rojas Pava, Mariafernanda Gonzalez

Bogotá D.C. 28 de enero 2021



Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Especialización Médico-Quirúrgica en Medicina Interna

Incidencia De Respuesta Patológica Completa En Pacientes Con Cáncer De Seno Tratadas Con
Quimioterapia Neoadyuvante En Bogotá

Presentado por:

Sebastián Rojas Pava, Mariafernanda Gonzalez

Bajo la dirección de:

William Mantilla
Isabel Munevar
Ana María Barragán

Bogotá D.C. 28 de enero 2021

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

- Institución académica: Universidad del Rosario
- Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
- Título de la investigación: Incidencia de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de seno tratadas con quimioterapia neoadyuvante en tres instituciones de la ciudad de Bogotá del 2013 al 2019
- Instituciones participantes: Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil, Hospital Militar Central y Hemato - Oncólogos asociados
- Tipo de investigación: Estudio de corte transversal
- Investigadores principales: Sebastián Rojas Pava, Maríafernanda González
- Asesor clínico o temático: Isabel Munevar, William Mantilla
- Asesor metodológico: Ana María Barragán

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras familias que nos han apoyado a lo largo de esta hermosa carrera. Agradecemos a nuestros directores temáticos y metodológicos que nos han guiado en el camino de la investigación y su importancia para nuestro desarrollo integral como internistas. Por último, agradecemos al Dr. Felipe Durán, quien nos asesoró en la parte final de esta investigación.

Sebastian Rojas y Mariafernanda González

Resumen

Introducción: El alcance de respuesta patológica completa (pCR) se ha convertido en la medida sustituta para los resultados favorables a largo plazo en los ensayos de quimioterapia neoadyuvante (QTN). El objetivo de este estudio fue describir la incidencia de pCR obtenida con QTN en pacientes cáncer de seno tratadas en 3 instituciones en Bogotá, Colombia.

Materiales y métodos: Estudio tipo corte transversal en el que se incluyeron pacientes con cáncer de seno tratadas con QTN en 3 instituciones de Bogotá entre el 2013 y el 2017. Se realizó un análisis descriptivo de los datos extraídos de las historias clínicas de las pacientes para caracterizar a la población y un análisis bivariado con el propósito de comparar variables clínicas entre el grupo con pCR y sin esta.

Resultados: 314 pacientes que recibieron QTN y manejo quirúrgico fueron incluidas. La mayoría de las pacientes tenían tumores luminales B HER 2 negativos (n= 93, 29.6%). La tasa general de pCR fue de 33.4% (n= 105). Los tumores que presentaron la mayor tasa de pCR fueron los tumores HER 2 (55%, n=11) seguidos de los tumores TN (50.8%, n=31) y los tumores luminales B HER2 positivos (42.4%, n=36).

Conclusiones: Las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante y quienes tenían tumores de mama HER 2 positivo, tuvieron una mayor tasa de respuesta patológica completa comparada con las pacientes con otros tipos de receptores positivos en sus tumores. Se necesitan estudios con una muestra más amplia para poder confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: Cáncer de mama, cáncer de seno, quimioterapia, neoadyuvancia, HER 2, respuesta patológica completa.

Tabla de Contenido

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 JUSTIFICACIÓN	3
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	4
2.2 CARGA E IMPACTO DE LA ENFERMEDAD.....	6
2.3 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	7
2.3.1 TUMORES LUMINALES	8
2.3.2 TUMORES HER- 2 ENRIQUECIDOS.....	8
2.3.3 TUMORES TN	9
2.4 CÁNCER DE MAMA: ABORDAJE DEL TRATAMIENTO	10
2.4.1 TERAPIA LOCAL CON CIRUGÍA	12
2.4.2 RADIOTERAPIA	13
2.4.3 TERAPIA SISTÉMICA.....	15
2.4.3.1 TERAPIA ENDOCRINA	15
2.4.3.2 QUIMIOTERAPIA	18
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	30
5. OBJETIVOS.....	31
5.1 OBJETIVO GENERAL	31
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
6. METODOLOGÍA	32
6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	32
6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	32
6.2.1 POBLACIÓN REFERENCIA	32
6.2.2 POBLACIÓN ACCESIBLE	32

6.2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA	32
6.2.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	33
6.3 HIPÓTESIS	33
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	33
6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	34
6.5 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	34
6.5.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES	34
6.5.1.1 VARIABLES DE DESENLACE	34
6.5.1.2 VARIABLES DE CONTROL	34
6.5.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	35
6.6 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS A UTILIZAR EN LA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	35
6.7 MANEJO DE LOS DATOS DE INVESTIGACIÓN	35
6.8 PLAN DE PROCESAMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS (PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS).....	36
6.9 CONTROL DE SESGOS Y ERROR.....	36
6.10 ASPECTOS ÉTICOS	36
7. RESULTADOS	38
8. DISCUSIÓN.....	47
9. CONCLUSIÓN	50
10. REFERENCIAS	51
11. ANEXOS.....	64

TABLA DE TABLAS

Tabla 1. Datos utilizados para el cálculo de tamaño de muestra.....	33
Tabla 2. Características Generales de la Muestra	39
Tabla 3. Características Tumorales	41
Tabla 4. Medicamentos Usados como Neoadjuvancia.....	43
Tabla 5. Esquemas de Neoadjuvancia.....	43
Tabla 6. pCR Según Receptor Tumoral	44
Tabla 7. pCR Según Estadío Tumoral.....	44
Tabla 8. pCR Según Tipo Histológico	45
Tabla 9. pCR Según Grado Histológico.....	45
Tabla 10. pCR Según Expresión ER y PR	45
Tabla 11 Recurrencia Global Según Estadío Tumoral.....	46
Tabla 12. Recurrencia Según Tipo Histológico	46
Tabla 13. Recurrencia Según Tipo de Esquema Neoadjuvante Recibido	46

TABLA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de Selección de Pacientes.....	38
---	----

TABLA DE ANEXOS

Anexo 1. Tabla Operacional de Variables	64
---	----

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de seno es la neoplasia más frecuente en mujeres y la que mayor tasa de mortalidad genera a nivel mundial. De acuerdo con información de GLOBOCAN, durante el 2018 se registraron 2.088.849 casos nuevos de esta patología en el mundo, con una incidencia de 46.3 por cada 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad del 16.6%. En Latinoamérica para ese mismo año se registraron 199.734 casos nuevos con una mortalidad estimada del 15.9 % de los cuales Colombia reportó 13.380 casos nuevos con una mortalidad similar a la estimada a nivel mundial, descrita previamente en éste mismo apartado (1).

Existen varios factores que impactan favorablemente en la disminución de la tasa de mortalidad, siendo los más importantes la adecuada tamización a través de la mamografía y la evaluación de la respuesta al tratamiento (2). Este último se encuentra sujeto a múltiples factores, entre ellos el tamaño y el patrón hormonal del cáncer, la historia familiar o personal de neoplasia y la edad de la paciente (3). Con respecto al tratamiento, éste ha evolucionado desde un abordaje netamente quirúrgico hacia un tratamiento multidisciplinario basado en cirugía, quimioterapia, terapia endocrina, radioterapia, terapia dirigida y terapia biológica, destacando el rol de la quimioterapia neoadyuvante (QTN) (4). Definida como la administración de terapia sistémica antes de la extirpación quirúrgica de un tumor mamario, la QTN es el tratamiento estándar para las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Dentro de sus principales objetivos están: disminuir el tamaño tumoral para conseguir una cirugía conservadora, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica y proporcionar información sobre la sensibilidad del tumor a la quimioterapia. Se empezó a utilizar en la década de 1980 en los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y su objetivo era convertir los tumores inoperables en operables. Dados los buenos resultados que se obtuvieron, se empezaron a realizar estudios en pacientes con enfermedad en estadios iniciales (5).

Antes del inicio de la QTN, comúnmente se realiza una biopsia con aguja gruesa para confirmar el diagnóstico y determinar la presencia de marcadores inmunohistoquímicos entre los cuales se encuentran el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR), el receptor

2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el Ki-67, que son factores clave en el proceso de toma de decisiones con respecto a la terapia neoadyuvante así como importantes indicadores de pronóstico (4). La forma como se evalúa la respuesta a QTN es el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica mediante la respuesta patológica completa (pCR). La pCR se define por la ausencia de cáncer invasivo residual tanto en la evaluación patológica del seno como de los ganglios linfáticos primarios y regionales de la mama resecados después de la administración de la QTN. Por lo anterior, el alcance de pCR se ha convertido en la medida sustituta para los resultados favorables a largo plazo en los ensayos de QTN (7- 9).

La literatura publicada muestra que existe una mayor probabilidad de alcanzar la pCR cuando hay positividad tumoral para HER2, ausencia del ER y un estado de receptor TN (ausencia de ER, PR y HER2) (10- 13). Algunos otros factores clínicos y biológicos que se han identificado como factores predictivos de pCR a la QTN en el cáncer de mama son: la edad, el estado menopáusico, el grado histológico, el estadio del tumor y la presencia de invasión angiolinfática (14- 17). Indistintamente de los factores relacionados con el alcance de pCR, la literatura reporta íntima relación entre esta y el promedio de sobrevida en los pacientes con cáncer de mama tratados con QTN (18- 20). Por lo tanto, la pCR es un marcador importante de éxito al tratamiento instaurado y es una meta por alcanzar durante el manejo del cáncer de mama.

Adicionalmente, el uso cada vez más generalizado de la QTN en pacientes con cáncer de mama ha mejorado los resultados quirúrgicos al reducir el volumen tumoral antes de la intervención, lo cual ha permitido un aumento en las tasas de cirugía conservadora según los estudios (NSABP) B-18 (150) y EORTC, (61, 95, 137, 139). Esto tiene un impacto no solamente en las tasas de mortalidad, sino también en los resultados estéticos y los efectos psicológicos de las mujeres con cáncer de mama, pues la literatura plantea que las pacientes llevadas a una cirugía conservadora mejoran su autoestima, autopercepción de su enfermedad y la seguridad en sí mismas (21).

Los datos hasta aquí expuestos están basados en literatura mundial, ya que en Colombia es escasa la literatura que existe con respecto a la pCR. Sin embargo, vale la pena mencionar estudios como el efectuado por la Universidad Nacional de Colombia sobre el alcance de pCR según el subtipo biológico de cáncer de mama y el estudio de la Clínica del Seno IPS LTDA, estudio de cohorte retrospectivo analítico a partir de una muestra de 166 pacientes entre los años 2013 y 2017. No obstante, sigue siendo escasa la investigación en Colombia sobre cuál es la tasa

de pCR de las pacientes tratadas con QTN, y cuáles son los factores que influyen en el alcance de esta. Desconocemos del todo si la población colombiana tiene estadísticas similares a las encontradas a nivel mundial o si existen características poblacionales específicas que influyen positiva o negativamente en el alcance de pCR.

1.2 JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de los pacientes con cáncer de mama ha cambiado considerablemente en las últimas décadas, destacando el rol de la QTN en el manejo multidisciplinario no sólo de esta patología sino también de muchas otras enfermedades malignas, entre ellas el cáncer de vejiga, pulmón y recto. Si bien el objetivo de la QTN a menudo ha sido lograr un descenso del estadio y hacer que el tumor sea susceptible de cirugía de conservación mamaria, numerosos ensayos han demostrado un impacto pronóstico positivo de una respuesta favorable al tratamiento neoadyuvante.

Teniendo en cuenta la importancia de la pCR para la población femenina con cáncer de mama, se hace indispensable conocer a fondo cuales son las características poblacionales y los factores relacionados con el alcance de ésta. Por ende, es indispensable realizar una descripción completa de la población colombiana tratada con QTN y su respuesta a este tratamiento con el fin de evaluar si esta respuesta es similar o diferente a la descrita en la literatura mundial, y si existen factores que puedan asociarse a esto. Adicionalmente, la identificación de estos factores en la población colombiana podría llevar a plantear estrategias para su intervención y mejora.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con información de GLOBOCAN, un órgano que forma parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de seno es la neoplasia más frecuente en mujeres, y la que mayor tasa de mortalidad tiene a nivel mundial. Según esta plataforma, durante el último año se han diagnosticado aproximadamente 1.684.505 casos nuevos de esta enfermedad en el mundo, con una incidencia de 46.3 por cada 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad del 13% (1). Según el Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC), el cáncer en Colombia es un problema de salud pública, que causa 63.000 casos nuevos y 33.000 muertes cada año. Durante los años 2008 a 2012, se diagnosticaron 23.046 casos nuevos de cáncer entre los residentes permanentes de Cali, con un promedio de 4.500 casos por año. De éstos, el 55% (12.613) ocurrió en mujeres, siendo las localizaciones más frecuentes: el seno (44.3), el cuello uterino (15.3), el colon (14.0), la glándula tiroides (13.2) y el estómago (10.7), por cada 100.000 mujeres. El cáncer de mama sólo representó el 23,6% de los casos incidentes (n: 2.972) con una tasa de mortalidad del 13.8% entre los años 2008 y 2012, la cual se ha mantenido estable. Asimismo, entre los años 2010 y 2014 se estimó una tasa de supervivencia a los 5 años por cáncer de mama en Cali del 71.1%, observándose una brecha del 20.1% con respecto a los Estados Unidos, en donde la tasa de supervivencia fue del 91.2% a los 5 años durante ese mismo período (4,5). Según datos del DANE, durante el año 2017 se registraron 3.300 defunciones por cáncer de mama en Colombia, ubicándose dentro de las 10 principales causas de muerte en este país (6). Tanto la incidencia como las tasas de mortalidad, son aproximadamente un 30% más bajas en las mujeres hispanas con respecto a las mujeres blancas no hispanas, en gran parte debido a las diferencias en la práctica de detección, patrones reproductivos y otros factores hormonales que influyen en el riesgo de cáncer de mama (1).

Tanto la edad más temprana en el primer parto, como la mayor paridad, están asociadas con un menor riesgo de cáncer de mama, siendo estas situaciones más comúnmente encontradas en mujeres hispanas, especialmente entre las nacidas en el extranjero (24). Por ejemplo, en California las tasas de mortalidad por cáncer de mama en mujeres mexicanas nacidas en el

extranjero, fueron 28% más bajas que las de sus contrapartes nacidos en los Estados Unidos (12.9 por 100.000 habitantes versus 18 por 100.000 habitantes, respectivamente, durante los años 2008 a 2012) (25). De manera similar, un análisis de datos de estadísticas vitales de la Florida indicó que, en comparación con otras poblaciones hispanas, las mujeres puertorriqueñas y cubanas tuvieron las tasas más altas de mortalidad por cáncer de mama, acercándose ésta a la de las mujeres blancas no hispanas, lo que es consistente con la menor paridad en estos grupos. Las tasas de incidencia de cáncer de mama en mujeres hispanas han venido aumentando desde el año 1992. De 2006 a 2015, las tasas de incidencia de cáncer de mama entre las mujeres hispanas aumentaron en promedio un 0.4% anual, en contraste con una tendencia estable entre las mujeres blancas no hispanas. Los aumentos durante la década de 1990 se atribuyen al aumento de la detección de la enfermedad preclínica mediante la mamografía. En contraste con las tendencias de incidencia, la tasa de mortalidad por cáncer de mama disminuyó de 1990 a 2016 en un 29% en mujeres hispanas (de 19.6 por 100,000 habitantes a 13.9 por 100.000 habitantes), y en un 39% en mujeres blancas no hispanas (de 33,2 por 100,000 habitantes a 20.1 por 100.000 habitantes).

Entre los años 2007 a 2016, las tasas de mortalidad disminuyeron un 1.1% por año en mujeres hispanas y un 1.8% por año en mujeres blancas no hispanas, lo que refleja mejoras en la detección temprana y el tratamiento (26). Las mujeres hispanas son menos propensas que las mujeres blancas no hispanas, a ser diagnosticados con cáncer de mama en una etapa localizada (57% frente a 65%), probablemente debido a una menor utilización de la mamografía y al seguimiento tardío después de una mamografía anormal (27,28). La investigación está en conflicto acerca de las diferencias en la supervivencia del cáncer de mama, entre las mujeres hispanas y mujeres blancas no hispanas. Los análisis recientes del Registro de Cáncer de California, y la Base de Datos de Resultados de Cáncer de Mama de la Red Nacional Integral de Cáncer, indicaron que, a pesar de una mayor proporción de estadio avanzado, alto grado tumoral y características moleculares agresivas, las mujeres hispanas tienen un menor riesgo de muerte específica por cáncer de mama después de controlar los datos sociodemográficos, las características del tumor y los factores de tratamiento (29, 30).

En América Latina, las tasas de incidencia de cáncer de mama ajustadas por edad alcanzaron niveles entre 40 y 65 por 100.000 mujeres. En Colombia, las tasas de mortalidad por cáncer de mama estandarizadas por edad aumentaron sustancialmente: de 6.9 a mediados de los años 80, a 10.8 en 2012, y a 13 por cada 100.000 mujeres durante el 2018, con tasas de

mortalidad estimadas según GLOBOCAN para este año de 44.1 por cada 100.000 mujeres (1, 31, 32). El Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), estimó que durante el período de 2007 a 2011, se diagnosticaron anualmente alrededor de 7.600 casos nuevos de cáncer de mama, con 2.226 muertes anuales atribuidas a esta entidad, mostrando fuertes variaciones geográficas entre diferentes partes del país, siendo más frecuente en las ciudades y áreas urbanizadas (33).

El pronóstico del cáncer de mama depende de las características sociodemográficas, pero aún más de la etapa en el momento del diagnóstico, las opciones terapéuticas disponibles y la eficiencia del sistema para brindar acceso a atención. En general, la supervivencia del cáncer mejora con el Índice de Desarrollo Humano (IDH) de los países o regiones, probablemente en relación a un mejor acceso a tratamientos eficientes y una detección potencialmente temprana. Colombia está actualmente categorizado como un país con IDH alto (0.720) (34). Desde 2003, la cobertura del sistema integral de seguridad social en salud de Colombia ha aumentado sustancialmente. Este sistema consta principalmente de dos regímenes diferentes, cada uno de los cuales cubre un poco menos del 50% de la población, en el que las personas se asignan en función del ingreso. El régimen contributivo, cubre a los trabajadores y sus familias con un ingreso superior al límite y se financia a través de la nómina y las contribuciones del empleador. Por otro lado, el régimen subsidiado abarca a aquellos identificados como "pobres". Además, alrededor del 5% de la población, trabajadores de la industria petrolera, maestros, militares y policías, están afiliados a regímenes "especiales" y "excepcionales", los cuales constituyen el grupo restante de la población que está cubierta por el sistema. Los paquetes y métodos de seguro son similares, pero no iguales entre regímenes y proveedores dentro de cada régimen (35, 36).

2.2 CARGA E IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

Puesto que el cáncer de seno pertenece al grupo de enfermedades crónicas no transmisibles, la OMS describe éstas junto con los trastornos mentales como una de las mayores amenazas para la salud en todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo. La falta de intervenciones de eficacia demostrada está incrementando rápidamente los costos de la atención sanitaria y la constante falta de inversión en medidas contra las enfermedades no transmisibles tendrá descomunales consecuencias sanitarias, económicas y sociales en todos los países. Los

argumentos de la OMS en favor de la inversión en la esfera de enfermedades no transmisibles revelaron que el apoyo en intervenciones costo efectivas en países de ingresos bajos y medianos para 2030 verán un retorno de US \$7 por persona por cada dólar invertido (37).

Miles de millones de personas de todo el mundo en todas las etapas de la vida (desde infancia hasta vejez), están afectadas por enfermedades crónicas no transmisibles. En 2011, los dirigentes mundiales observaron con grave preocupación el círculo vicioso que se perpetúa con las enfermedades no transmisibles, las cuales a su vez aumentan la pobreza, el aislamiento, la marginación y la discriminación. La publicación reciente, The Lancet Taskforce on NCDs and Economics, revela una estrecha relación entre el crecimiento económico y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles. Los gobiernos deben asumir la principal responsabilidad por la adopción de medidas junto con otros agentes, a fin de generar un entorno propicio y promover la cobertura equitativa de intervenciones orientadas a reducir las dietas malsanas y el sedentarismo en todos los grupos etarios (37).

2.3 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es un diagnóstico histológico realizado de acuerdo con criterios patológicos estandarizados que, en lugar de representar una entidad única, muestra una marcada heterogeneidad con respecto a la morfología tumoral, biología y pronóstico. La histología de cáncer de mama más común es el carcinoma ductal invasivo (50% -75% de los pacientes), seguido del carcinoma lobulillar invasivo (5% -15% de los pacientes), carcinoma ductal / lobulillar mixto y otras histologías más raras que componen el resto de pacientes. El cáncer es impulsado por alteraciones del ADN, incluidos reordenamientos cromosómicos, mutaciones y cambios epigenéticos, como la hipermetilación del promotor que da como resultado la activación de genes promotores del crecimiento (oncogenes) o la supresión de genes inhibidores del crecimiento (genes supresores de tumores). Los pilares de la caracterización del cáncer de mama siguen siendo el subtipo histológico, el grado y el estadio del tumor, los cuales proporcionan un reflejo básico del grado de diferenciación y la tasa de crecimiento tumoral (40, 41).

Desde principios de este milenio, se considera que el cáncer de mama consiste en al menos 4 subtipos moleculares clínicamente relevantes que pueden determinarse directamente con

un ensayo multigénico, como Prosigna o Blueprint, o indirectamente a través de IHC, técnica que permite determinar la expresión de receptores hormonales (ER y PR) y el estado de HER2, así como la proliferación tumoral medida por Ki-67. Los tumores se clasifican de la siguiente manera: subtipo luminal tipo A (ER o PR positivo, o ambos, HER2 negativo de baja proliferación ($Ki \leq 20\%$)); subtipo luminal B (ER o PR positivo, o ambos, HER2 negativo de alta proliferación ($Ki > 20\%$)); subtipo HER2, no luminal (HER2 positivo y ER y PR negativo) o luminal (HER2 positivo y ER o PR positivo, o ambos); subtipo basal-like (HER2 negativo, ER y PR negativo; cáncer de mama TN). (42).

2.3.1 TUMORES LUMINALES

Los tumores de seno luminales incluyen los carcinomas tubulares, cribiformes, lobulillares y mucinosos y se puede dividir arbitrariamente en 2 subgrupos según la expresión de genes relacionados con la proliferación. Los tumores luminales A son típicamente de bajo grado con un pronóstico excelente, ER positivos y/ o PR positivos y HER2 negativos con alta expresión de genes relacionados con ER y baja expresión de genes relacionados con la proliferación. En contraste, los tumores luminales B son de mayor grado con peor pronóstico y pueden ser ER y/ o PR positivos y HER2 positivos (o HER- 2 negativos con Ki- 67 alto) con alta expresión de genes relacionados con la proliferación. Clínicamente, es probable que el grupo luminal A se beneficie de la terapia hormonal sola mientras que el luminal B por su mayor proliferación puede recibir quimioterapia (40, 41). En 2012, von Minckwitz et al (178) comunicaron tasas de pCR del 6,4% para los tumores luminal A y del 11,2% para los tumores luminal B HER2 negativos (178). La literatura internacional reporta tasas de RCp para estos subtipos de tumores de alrededor del 10% (179).

2.3.2 TUMORES HER- 2 ENRIQUECIDOS

El grupo enriquecido con HER2 es impulsado por la sobreexpresión de HER2 y genes asociados con vías relacionadas con el amplicón HER2 en el cromosoma 17q12. Antes de la introducción de las terapias dirigidas a HER2, este grupo de pacientes tenían el peor pronóstico

de todos los subtipos de cáncer de mama. Aunque la mayoría de los tumores dentro de este subgrupo (> 80%) muestran amplificación del gen HER2 o sobreexpresión de la proteína HER2 en IHC, no todos los tumores HER2 positivos clínicamente definidos pertenecen a este subgrupo; muchos tumores ER-positivos / HER2-positivos caen en el grupo luminal B mencionado anteriormente. En un análisis retrospectivo del ensayo clínico NeoAdjuvant Herceptin (NOAH) (180) que analizó la terapia neoadyuvante con o sin trastuzumab para el cáncer de mama clínicamente positivo para HER2, la prueba PAM50 solo clasificó el 55% de los cánceres enriquecidos como HER2. Es de destacar que los tumores enriquecidos con HER2 tuvieron una tasa de pCR significativamente más alta en comparación con los tumores luminales HER2 (53% frente a 29% respectivamente) y tuvieron una mejora en la tasa de supervivencia con la adición de trastuzumab (40, 41, 180).

2.3.3 TUMORES TN

Los tumores de mama de tipo basal son típicamente TN de alto grado que se caracterizan por una regulación positiva de genes expresados por células basales / mioepiteliales, incluidas las citoqueratinas de alto peso molecular (CK5 y 14), P-cadherina y el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Aunque la mayoría corresponden a histología ductal de alto grado, también se pueden encontrar tumores de tipo medular, metaplásicos, fusiformes y especiales como el carcinoma adenoide quístico, que tienen un buen pronóstico. Los cánceres de mama que surgen en portadoras de la mutación BRCA1 son típicamente de tipo basal.

Sobre el perfil de expresión génica, los tumores TN se han subdividido en 4 subgrupos con diferentes impulsores moleculares y resultados clínicos variables y respuesta a la QTN: grupo del receptor de andrógenos luminal (LAR), caracterizado por una alta expresión del receptor de andrógenos y vías reguladas hormonalmente con similitudes con el grupo apocrino molecular de los cánceres de mama que muestra tasas de pCR de sólo el 10% y pueden ser candidatos para agentes antiandrogénicos y / o inhibidores de la vía de la fosfatidilinositido 3-quinasa (P13K); 2 subgrupos de tipo basal, BL1 y BL2, enriquecidos con genes implicados en la proliferación, la respuesta al daño del ADN y las vías de señalización del receptor del factor de crecimiento, los cuales muestran tasas de pCR hasta del 52% en el caso del subgrupo BL1 y pCR pobre en el caso

de BL2. Wang-Lopez y col. también informaron tasas más altas de pCR para los tumores TN que varían dentro de un rango del 20% al 62% (177).

Finalmente, el grupo mesenquimatoso (M) que muestra enriquecimiento de genes involucrados en la motilidad celular, diferenciación, vías de señalización de crecimiento e interacciones de la matriz extracelular con baja expresión de genes relacionados con la proliferación y alta expresión de genes asociados con células madre y se asocia con una peor supervivencia a los 5 años aún después de la QTN. Los tumores TN demuestran una captación particularmente elevada de fluorodesoxiglucosa (FDG) en la tomografía por emisión de positrones (PET). También se sabe que provocan una enfermedad metastásica temprana y tienen una propensión a metástasis extraesqueléticas, aumentando la importancia de las imágenes para la estadificación sistémica. (40, 41)

2.4 CÁNCER DE MAMA: ABORDAJE DEL TRATAMIENTO

El cáncer de mama en estadio temprano, sin metástasis a distancia detectable, es una enfermedad potencialmente curable. Después del diagnóstico, los conceptos de terapia deben decidirse en una reunión con un equipo multidisciplinario. La cirugía primaria y la extirpación del tumor podrían no ser la mejor opción para todos los pacientes, aunque esta podría ser la solicitud lógica inicial del paciente. Antes de finalizar el concepto terapéutico, deben completarse el examen clínico y la obtención de imágenes completas de la mama (mamografía, ecografía de la mama) (38). La estadificación y la búsqueda de metástasis solo son necesarias en pacientes sintomáticos o en aquellos con alto riesgo de recaída. La prevalencia de metástasis en pacientes asintomáticos es alta en tumores grandes (diámetro > 5 cm [15%]) o en pacientes con enfermedad nodal extensa (> tres ganglios linfáticos afectados [4%]) (39). Los exámenes de estadificación de rutina consisten en una radiografía de tórax, una ecografía abdominal y una gammagrafía ósea. Sin embargo, las tomografías computarizadas pueden ser más adecuadas para pacientes con alto riesgo, o en aquellas sintomáticas debido a su alta sensibilidad. (40, 41).

Históricamente, las decisiones de manejo de pacientes se han basado en características histológicas tradicionales incluyendo entre ellas el tamaño tumoral, el grado histológico, el estado de los ganglios linfáticos y el perfil molecular junto con las características propias del paciente

tales como la edad. La predicción precisa del comportamiento del tumor es clave para la toma de decisiones oncológicas, evitando el sobretratamiento con fármacos dañinos en pacientes con buen pronóstico y una intervención más agresiva con quimioterapia de primera línea en pacientes con mal pronóstico. Sin embargo, el uso de algoritmos basados en estas variables histológicas da como resultado que un número significativo de pacientes sean tratados en exceso y hasta un 85% de los pacientes no obtienen ningún beneficio de la quimioterapia. En el otro extremo, el 20% de los pacientes aún muere a pesar de recibir la máxima terapia (40, 41).

Se han identificado dos dianas moleculares en la patogenia del cáncer de mama: el ER que se expresa en aproximadamente el 70% de los cánceres de mama invasivos y el PR. Los tumores con expresión de ER o PR en al menos el 1% de las células tumorales se clasifican como receptores hormonales (HR) positivos. El uso de terapia endocrina para regular a la baja la señalización del RE es la principal terapia sistémica para los cánceres de mama positivos para RE o PR. El segundo objetivo molecular principal es el HER2, el cual está amplificado o sobreexpresado en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama y está asociado con mal pronóstico en ausencia de terapia sistémica. Los tumores con amplificación o sobreexpresión del HER-2 se benefician de terapia dirigida con anticuerpos anti-HER- 2 (trastuzumab y pertuzumab) e inhibidores de tirosina cinasa de molécula pequeña (lapatinib y neratinib). El cáncer de mama TN, que constituye aproximadamente el 15% de todos los tumores de mama, se caracteriza por la falta de expresión de las dianas moleculares ER, PR o HER-2. Los tumores TN tienen un alto riesgo de recaída a distancia en los primeros 3 a 5 años después del diagnóstico y tienen más probabilidades de ocurrir en mujeres que son más jóvenes, de raza negra o hispanas (40, 41).

De acuerdo con el consenso de St Gallen, la terapia sistémica para el cáncer de mama temprano podría guiarse por estos subtipos moleculares (22, 23, 42). En la práctica clínica diaria, la dificultad se centra en distinguir entre los tumores luminales tipo A y tipo B, sobre la base de la proliferación evaluado por valores locales no estandarizados de Ki- 67. Lo anterior teniendo en cuenta que, los valores iguales o menores del 10% generalmente se consideran de bajo riesgo, y los valores entre 20% y 29% se consideran como un criterio mínimo para una alta proliferación (42). Sin embargo, debido a la falta de un límite validado prospectivamente, los valores intermedios de Ki-67 entre 10% y alrededor del 30% no deben utilizarse como el único criterio para indicar QTN en tumores luminales tipo B. Todavía falta la estandarización internacional para Ki67 y la variabilidad medida entre laboratorios es bastante alta. El plan final de manejo

multidisciplinario para el cáncer de mama temprano se basa en el subtipo molecular, la carga tumoral locorregional y los deseos del paciente (43).

2.4.1 TERAPIA LOCAL CON CIRUGÍA

En la actualidad, la conservación de la mama es técnicamente viable, en muchas situaciones clínicas que anteriormente habían conducido a una mastectomía primaria, debido a los avances en las técnicas quirúrgicas oncoplásticas y al éxito obtenido con la QTN (44). Ésta última se ha convertido en el tratamiento estándar para situaciones en las cuales la conservación primaria de la mama no es posible debido al tamaño tumoral o a la asociación del tumor con el tamaño de la mama, siempre que el paciente tenga una indicación de quimioterapia. Tanto la quimioterapia citotóxica como la terapia endocrina y la terapia dirigida se usan según la biología del tumor (45).

Para la enfermedad HER2 positiva y el cáncer de mama TN, la pCR es alta (60% o más) (46), y se correlaciona con el resultado a largo plazo, el cual es menos claro para el cáncer de mama luminal. Incluso en los subtipos que permiten una pCR en más del 50% de los pacientes, la cirugía para extirpar el tumor restante o verificar la pCR sigue siendo necesaria, aunque esta opción podría ser cuestionada por investigaciones clínicas futuras. Con una alta ocurrencia de pCR, y un beneficio comprobado a largo plazo particularmente en el subtipo HER2 positivo, los problemas quirúrgicos podrían volverse menos relevantes en la determinación del enfoque de tratamiento óptimo primario, llegando incluso a abogar por la terapia sistémica primaria (quimioterapia más tratamiento anti-HER2) para todos los tumores positivos para HER2 casi independientemente del tamaño del tumor (la mayoría de los expertos sugieren que 1 cm es un límite razonable) (47). Con respecto a la terapia endocrina neoadyuvante, no todos los tumores se reducen concéntricamente después de la administración de ésta, y la evaluación de los márgenes puede ser particularmente desafiante ya que definitivamente también deben lograrse márgenes claros en esta situación quirúrgica (46, 48). Desde 2014, la evaluación del margen quirúrgico después de la QTN se ha estandarizado, lo que debería permitir una mejor comparación entre ensayos en el futuro (49, 50).

El valor de la Resonancia Magnética (RM) preoperatoria sigue siendo controvertido. Si bien la RM de alta calidad en un entorno multidisciplinario puede mejorar claramente la planificación quirúrgica, sigue existiendo la preocupación de que la falta de especificidad en la detección de lesiones multicéntricas pueda conducir a un aumento innecesario de las tasas de mastectomía. Por esto, una indicación de mastectomía basada únicamente en este estudio imagenológico es un gran error (51, 52).

En las últimas dos décadas, la cirugía axilar ha cambiado sustancialmente. Si bien la disección de los ganglios linfáticos de nivel I y II solía ser el método estándar, el procedimiento del ganglio centinela es ahora el método más moderno que evita a las pacientes con ganglios negativos de los efectos secundarios innecesarios y evitables de la cirugía axilar (53, 54). En la práctica clínica se ha establecido y utilizado una variedad de métodos para detectar de manera confiable el ganglio centinela (53, 55, 56). El tema de la cirugía axilar después de QTN sigue siendo controvertido, siendo la biopsia del ganglio centinela pretratamiento una opción (57). La diferenciación con respecto a una mejor o peor respuesta de la enfermedad y sus respectivas implicaciones en las estrategias quirúrgicas sigue sin estar clara (58). Además, la necesidad de completar la disección axilar en pacientes con un número limitado de ganglios centinela positivos sigue siendo una gran controversia. El ensayo ACOSOG Z001141 (60) no describió ninguna diferencia de resultados entre la disección del ganglio linfático axilar o ninguna disección, pero existe una crítica severa de algunos aspectos sobre la realización de este ensayo y de otros estudios fueron criticados. Aunque los informes indican que la disección de los ganglios linfáticos axilares se puede omitir de manera segura después de que se acumula un ganglio centinela positivo, parece prudente permanecer cautelosos en este tema hasta que se obtengan datos confiables a largo plazo (10 años o más) (59, 60).

2.4.2 RADIOTERAPIA

Otra opción para manejar un ganglio centinela positivo podría ser la radioterapia axilar. El estudio AMAROS50 (61) estableció esta técnica como una opción no inferior frente a la disección de ganglios linfáticos axilares. Sin embargo, deben plantearse varias inquietudes acerca de los métodos (la prevalencia inadecuada de disecciones de nivel III e infecciones de la herida

en el grupo de cirugía podría haber afectado los datos de movilidad del hombro) y sugerir precaución al interpretar los resultados. Con respecto a los enfoques de radioterapia para el cáncer de mama, hay desarrollos conflictivos a tener en cuenta: se han establecido estrategias de radioterapia menos invasivas, como la irradiación parcial de la mama o la radioterapia hipofraccionada, estrategias que disminuyen la exposición de la irradiación a las pacientes (61-65). La radioterapia intraoperatoria, también se ha utilizado como refuerzo para reducir los efectos secundarios para las pacientes. Si bien los ensayos que pretenden omitir por completo la radioterapia después de la cirugía conservadora de la mama en situaciones de bajo riesgo no han arrojado resultados convincentes, en la comunidad científica existe la creencia de que tal población existe y podría identificarse (66).

Según los ensayos pivotaes recientes, la práctica clínica actual tiende a extender los campos de radioterapia a la axila y los campos de radiación supraclavicular y paraesternal. El ensayo MA-20 (181) informó que entre las mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos o con alto riesgo de ganglios negativos, la adición de la irradiación nodal regional a la irradiación de la mama completa no mejoró la supervivencia general, pero redujo la recurrencia del cáncer de mama (67, 68, 181). En la investigación de los dos ensayos anteriormente mencionados, en conjunto con un metaanálisis y un ensayo francés, los beneficios de supervivencia globales y libres de metástasis fueron significativos, y el enfoque de los tratamientos de radioterapia extendida ha cobrado impulso, por lo que se recomienda cada vez más la irradiación nodular incluso en aquellos casos en los que los ganglios son positivos o sospechosos (69- 71).

Existen de todas maneras, muchos clínicos experimentados que siguen preocupados de que podamos estar renunciando parcialmente a las ventajas que hemos obtenido para nuestros pacientes, al limitar la agresividad quirúrgica en la mama y la axila, mediante la implementación de estrategias de radioterapia más agresivas, que en última instancia podrían incluso conducir a un aumento de la toxicidad a largo plazo (72). El tema de la radioterapia para pacientes con uno a tres ganglios linfáticos afectados sigue siendo controvertido, y sólo una parte de los estudios indica un beneficio de supervivencia general. Sin embargo, la radioterapia moderna ha resuelto algunos problemas discutidos previamente como la dosis de exposición a esta (73).

2.4.3 TERAPIA SISTÉMICA

La biología tumoral más frecuentes en cáncer de mama, son los tumores luminales HER2 negativos (alrededor del 70%), en los que la indicación de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante depende de otros criterios tales como la tasa de proliferación, el grado tumoral o la afectación de los ganglios linfáticos. Dado que solo unos pocos centros de cáncer de mama determinan de forma rutinaria el subtipo molecular mediante un ensayo multigénico, la inmunohistoquímica (IHC) se utiliza principalmente para distinguir la biología luminal A de la luminal B. Sin embargo, en tumores con receptores hormonales positivos con un Ki- 67 intermedio entre 10% y 30%, esta distinción no se puede realizar fácilmente. Por lo tanto, se necesitan otros criterios para evaluar el riesgo de recurrencia y la respuesta a la quimioterapia. En general, los pacientes con un riesgo de recaída estimado de más del 10% en el transcurso de 10 años, se consideran candidatos potenciales para la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Se han validado varios ensayos multigénicos (Ej: Endopredict, MammaPrint, Oncotype, Prosigna para evaluar el riesgo de recaída, y unos pocos han sido validados para la predicción de la respuesta a la quimioterapia. La mayoría de estos ensayos brindan información no solo sobre el riesgo de recurrencia temprana (primeros 5 años), sino también sobre el riesgo de recurrencia tardía (>5 años). Los resultados de ensayos prospectivos para la validación de pruebas solo existen para Oncotype DX y MammaPrint (74- 77). Por último, pero no menos importante, el pronóstico también se puede estimar sobre la base de herramientas de pronóstico impulsadas por datos clínicos, como el Algoritmo PREDICT (78).

2.4.3.1 TERAPIA ENDOCRINA

Hasta la fecha, la terapia endocrina neoadyuvante se ha utilizado con menos frecuencia que la quimioterapia. Los inhibidores de la aromatasa se utilizan en subgrupos de pacientes seleccionados generalmente cuando la quimioterapia sistémica no está indicada debido a la biología del tumor o las características de las pacientes (22, 42, 79). Con la selección adecuada de los pacientes, el riesgo de progresión de la enfermedad es bajo, aunque la duración del tratamiento es mayor que para la QTN (80).

Un ensayo de 182 pacientes tratados con letrozol neoadyuvante, mostró una tasa de 69.8% de cirugía conservadora de mama a los 3 meses, llegando a una tasa del 83.5% después de 2 años de tratamiento (81). Llombart-Cussac et al. (82) informaron una mediana de tiempo hasta la respuesta máxima con letrozol de 4.2 meses; Sin embargo, más de un tercio de los pacientes que respondieron requirieron más de 6 meses de tratamiento. Un metaanálisis reciente de 20 estudios, indicó que la terapia endocrina neoadyuvante puede ser tan efectiva como la QTN aunque con una toxicidad más baja. Por lo tanto, el tratamiento endocrino neoadyuvante debe considerarse en pacientes seleccionados (83). En todos los tumores luminales (aquellos que son ER o PR positivos o ambos) en estadio temprano, la terapia endocrina adyuvante en el transcurso de 5 a 10 años se considera estándar. Las pautas actuales plantean cualquier tinción de ER o PR (es decir, $\geq 1\%$) como positiva, y la sensibilidad endocrina se correlaciona directamente con el grado de positividad para estos receptores.

En pacientes premenopáusicas, el tratamiento endocrino estándar es 20 mg de tamoxifeno por día. El metaanálisis del Grupo Colaborativo del Cáncer de Mama en estadio temprano (EBCTCG), mostró que 5 años de tratamiento con tamoxifeno redujo la recurrencia no solo en los primeros 4 años (RR 0.53; $p < 0.0001$), sino también en los años 5–9 (RR 0.68; $p < 0.0001$) en pacientes con ER positivo. Este efecto fue independiente del estado de PR, la edad, el estadio ganglionar y el uso de quimioterapia. La mortalidad por cáncer de mama se redujo en alrededor de un tercio durante los primeros 15 años de seguimiento (84, 85). En pacientes premenopáusicas con un alto riesgo de recaída después de la quimioterapia, la adición de fármacos de supresión ovárica (agonista de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]), o incluso la administración de GnRH junto con un inhibidor de la aromatasa, podría mejorar la eficacia (85, 86).

Como el análisis final del ensayo ABCSG 12 (87) mostró una mortalidad significativamente mayor en pacientes premenopáusicas después de 3 años de GnRH con inhibidor de la aromatasa versus GnRH con tamoxifeno (cociente de riesgo [HR] 1.63; IC del 95% 1.05–1.45; $p = 0.030$), la indicación de GnRH con inhibidor de aromatasa y los respectivos perfiles de efectos secundarios deben discutirse cuidadosamente con pacientes premenopáusicas (87).

En las pacientes posmenopáusicas, el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa son opciones terapéuticas válidas, ya sea en monoterapia durante 5 años o en terapia secuencial. En el

contexto de la secuencia, los inhibidores de la aromatasa reducen significativamente las recurrencias en aproximadamente un 30% sin efectos sobre mortalidad, en comparación con el tamoxifeno. En el contexto inicial, 5 años de tratamiento con inhibidores de la aromatasa reducen significativamente la mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente un 15% en comparación con 5 años de tratamiento con tamoxifeno. En pacientes posmenopáusicas con un alto riesgo de recaída o con una histología lobular, se prefiere inicialmente la terapia con inhibidores de aromatasa (88, 89). En todas las demás pacientes, la elección y la secuencia deben decidirse de forma individual, ya que ambas opciones tienen distintos patrones de efectos secundarios. En el metanálisis EBCTCG, se reportaron menos casos de cáncer de endometrio con inhibidores de la aromatasa que con tamoxifeno, con una incidencia de 0.4% versus 1.2% a los 10 años, respectivamente (90).

Hasta el momento, los datos de los ensayos han respaldado el uso de inhibidores de la aromatasa durante un total de 5 años, ya sea en el inicio o en el contexto de la terapia adyuvante extendida (91). Los resultados del ensayo australiano LATER (92), mostraron que la introducción tardía de letrozol en mujeres después de 4 años o más de la terapia endocrina adyuvante, durante más de 1 año antes del ingreso al estudio redujo significativamente los eventos invasivos tardíos del cáncer de mama (92).

Adicionalmente, los resultados del ensayo MA17.R (93) mostraron que después de 5 años de manejo con tamoxifeno, la prolongación del tratamiento adyuvante con letrozol de 5 años a 10 años en total, es beneficiosa en pacientes posmenopáusicas con respecto a la supervivencia libre de enfermedad (5 años de supervivencia libre de enfermedad de 95% para el tratamiento con letrozol durante 10 años versus 91% para el tratamiento con letrozol durante 5 años; HR 0.66; $p = 0.01$) y en particular con respecto a la prevención de la enfermedad contralateral (0.21% de incidencia anual después del tratamiento con letrozol vs 0.49 % con placebo; $p = 0.007$). La supervivencia general no difirió significativamente entre los dos brazos del estudio (93).

El ensayo ATLAS (94), mostró que la continuación del tamoxifeno durante otros 5 años (hasta 10 años en total), redujo significativamente la recurrencia y la mortalidad del cáncer de mama, ésta última a casi la mitad. Sin embargo, esta conclusión sigue siendo controvertida ya que la terapia con tamoxifeno más prolongada también se asoció con un aumento de los efectos secundarios, y algunos estudios previos a este no informaron mejores resultados con una duración más prolongada de la terapia con tamoxifeno (94, 95).

Cuando se prolonga la terapia endocrina adyuvante más allá de 5 años, los riesgos y beneficios potenciales deben equilibrarse cuidadosamente. Los análisis multigénicos también pueden evaluar el riesgo de recaída a largo plazo y, por lo tanto, podrían ser útiles para tomar decisiones sobre la duración de la terapia endocrina adyuvante. Si la quimioterapia también se indica, la terapia endocrina adyuvante se debe administrar de forma consecutiva, aunque existen otros datos que no muestran diferencias en la eficacia de ninguna manera (96- 98).

2.4.3.2 QUIMIOTERAPIA

En el cáncer de mama precoz, grandes ensayos clínicos tales como EORTC 10902 (182) y NSABP B-18 (150), han mostrado que la quimioterapia preoperatoria es igual de efectiva que la quimioterapia postoperatoria, en relación con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general (150, 182). Otros beneficios como la conversión de pacientes que requieren mastectomía a cirugía de conservación mamaria, y algunos problemas potenciales, se han investigado y son bien reconocidos. Sin embargo, la QTN solo debe realizarse si el paciente tiene indicación de ésta, y bajo este contexto se deberá tener en cuenta otras condiciones tales como la carga tumoral locorregional y el subtipo molecular (99). Aunque la participación ganglionar alta se asocia con un alto riesgo de recaída, el problema de las micrometástasis en los ganglios linfáticos centinela parece tener poco o ningún efecto sobre el resultado y pueden ignorarse en la toma de decisiones clínicas (100, 101).

El beneficio de la mejor operabilidad que ofrece la QTN, se ve reflejado especialmente en pacientes con cáncer de mama TN y HER2 positivos, subtipos que tienen una buena correlación de la pCR con el resultado del paciente, y por lo tanto con su pronóstico después de la cirugía (23). La quimioterapia basada en antraciclinas más taxanos, es el régimen de QTN más utilizado para todos los subtipos de cáncer de mama tempranos, y se asocia con altas tasas de respuesta clínica (hasta el 90% en NSABP B-27 (185)). Esta terapia debe ser administrada en combinación o en secuencia durante un período de 18 a 24 semanas (102). La progresión durante la QTN es infrecuente, con una tasa del 3% en un metaanálisis de 1928 pacientes (103). En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, el trastuzumab con o sin pertuzumab debe administrarse concomitantemente con un taxano. Para los pacientes con cáncer de mama TN, la adición de

carboplatino en los estudios geparSixto (104) y CALGB (105), ha mostrado un aumento en la tasa de pCR, aunque con un aumento de la toxicidad (104, 105).

Con respecto a la quimioterapia adyuvante, ésta debe iniciarse dentro de las primeras 4 semanas después de la cirugía, ya que cada semana adicional después de 3 a 4 semanas podría afectar el resultado (106). En 2016, un análisis basado en la población mostró que los retrasos más allá de 91 días entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia adyuvante, se asociaron con un resultado peor particularmente en el cáncer de mama TN (107).

En general, los regímenes recomendados no difieren entre los entornos neoadyuvante y adyuvante. El metaanálisis de EBCTCG sugirió que la quimioterapia que contenía antraciclinas y taxanos redujo la mortalidad por cáncer de mama a 10 años en aproximadamente un 33% (108). Una secuencia basada en antraciclinas y taxanos es tan efectiva como su combinación (109, 110). El protocolo TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida), requiere el apoyo del factor estimulante de colonias de granulocitos debido a su alta tasa de neutropenia febril. Después de cuatro ciclos de antraciclinas, los regímenes de taxano preferidos son paclitaxel semanal y docetaxel tres veces por semana (111). La adición de 5 fluorouracilo a una EC (epirubicina y ciclofosfamida)- paclitaxel, no parece mejorar la eficacia ni el resultado en el paciente y la adición de otros fármacos, como capecitabine o gemcitabine, a un régimen basado en antraciclinas y taxanos no tuvo éxito en los ensayos de fase 3 (110, 112, 113).

La combinación libre de antraciclina de docetaxel y ciclofosfamida (TC), es superior a la combinación de antraciclina y la ciclofosfamida (AC), en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (81% para TC versus 75% para AC; HR 0.74; IC 95% 0.56-0.98; $p = 0.033$) y supervivencia general (87% para TC vs 82% para antraciclina; HR 0.69; IC 95% 0.50–0.97; $p = 0.032$). En la fase temprana de un análisis de EE. UU, no se pudo mostrar inferioridad estadística de seis ciclos de TC versus antraciclina seguidos de paclitaxel o docetaxel (4242 pacientes; HR 1.202; IC 95% 0.97–1.49) . Existió una pequeña pero significativa diferencia (2,55%) en la supervivencia sin enfermedad invasiva en favor de la secuencia estándar de antraciclina-taxano, pero no hubo diferencias en la supervivencia general. Por lo tanto, de cuatro a seis ciclos de TC no son un estándar para todos los pacientes, pero son una opción de quimioterapia efectiva si se deben evitar las antraciclinas (114).

Los resultados de varios ensayos en enfermedad de alto riesgo con ganglios positivos, han demostrado que la quimioterapia en dosis altas mejora el resultado en el cáncer de mama precoz,

en comparación con la quimioterapia en estándar. En el ensayo GIM (112) (2091 pacientes con ganglios positivos), 108 dosis densas (cada 14 días) la administración de una secuencia de antraciclina- taxano (FEC-paclitaxel o EC-paclitaxel), mejoró significativamente la supervivencia sin enfermedad a 5 años, en comparación con la administración estándar cada 21 días (81% para el tratamiento cada 14 días versus 76% para el tratamiento cada 21 días; HR 0.77; IC 95% 0.65–0.92; $p = 0.004$) y supervivencia general (94% para el tratamiento cada 14 días vs 89% para tratamiento cada 21 días; HR 0.65, IC 95% 0.51- 0.84; $p = 0.001$). En los pacientes con más de cuatro ganglios linfáticos afectados, la epirubicina, paclitaxel y ciclofosfamida (IDD-ETC) en dosis altas condujeron a una reducción significativa de la recaída (28%, $p < 0.001$) y la mortalidad (24%, $p = 0.0285$), pero también con más toxicidades hematológicas y no hematológicas que el tratamiento con paclitaxel con EC cada 21 días (115).

En el ensayo CALGB 9741 (117), se observó una superioridad similar a paclitaxel con EC de dosis elevada cada 14 días, en comparación con cada 21 días. En el ensayo MA21 (116) dosis altas de EC seguidas de paclitaxel semanalmente, fue superior al estándar de tres semanas de paclitaxel, pero equivalente a CEF (ciclofosfamida, epirubicina y 5 fluorouracilo; 60 mg de epirubicina por m² administrada los días 1 y 8) (116).

Existen datos de ensayos de quimioterapia para pacientes con cáncer de mama temprano, hasta aproximadamente los 70 años; sin embargo, la edad biológica es más importante que la edad cronológica cuando se indica quimioterapia en pacientes ancianos. Se prefieren las quimioterapias estándar para pacientes de edad avanzada (117). La dosis y el cronograma se pueden adaptar de acuerdo con los requisitos especiales de un paciente anciano, según lo establecido por la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) (118). Para pacientes con cáncer de mama TN, se deben usar regímenes que contengan antraciclinas y taxanos preferiblemente como terapia neoadyuvante.

Desde 2014, los ensayos han indicado que agregar platino, a una combinación o secuencia neoadyuvante de antraciclina-taxano mejora la respuesta patológica completa (119–121). Además, el ensayo GeparSixto (121) mostró una ventaja de supervivencia libre de enfermedad después de agregar carboplatino semanalmente a una combinación de antraciclina-taxano. Sin embargo, la adición de carboplatino cada 3 semanas a una dosis alta de AC (cada 2 semanas) - paclitaxel semanal, mejoró la respuesta patológica completa pero no el resultado del paciente en CALGB 40603 (122). Si bien los datos preclínicos y el estudio TNT (123) de cáncer de mama

metastásico sugieren cómo el beneficio del platino podría ser mayor en los portadores de la mutación BRCA1 / 2, los análisis exploratorios de GeparSixto sugieren que el beneficio del platino también está presente en pacientes con BRCA de tipo salvaje (124).

En resumen, dado que el platino agrega toxicidad y existen datos contradictorios con respecto a una respuesta patológica completa y un beneficio potencial de supervivencia, la adición de platino a la quimioterapia estándar debe discutirse cuidadosamente con todos los pacientes con cáncer de mama TN (125). Las mutaciones BRCA1 / 2 están presentes en más del 10% de los pacientes no seleccionados con cáncer de mama TN, con una tasa significativamente mayor de mutaciones en pacientes menores de 40 años (126).

2.4.3.2.1 FACTORES A CONSIDERAR AL SELECCIONAR PACIENTES PARA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Recientemente, una serie de estudios han asociado la pCR por QTN con un mejor pronóstico para los pacientes con cáncer de mama. A la inversa, los pacientes con enfermedad residual después de QTN se han asociado con una mala supervivencia. Además, las investigaciones han indicado que la característica del tumor residual puede influir en el pronóstico de los pacientes, como el tamaño del tumor residual, el patrón de contracción del cáncer de mama y el subtipo molecular de la enfermedad después de la QTN. Determinar la asociación entre las alteraciones en el estado del receptor después de la QTN y los resultados de supervivencia a largo plazo, podría ayudarnos a realizar un tratamiento adyuvante individual preciso para las pacientes con cáncer de mama (127).

Aunque existe consenso sobre los subgrupos de pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la QTN, su uso en la práctica clínica sigue siendo muy variable (128- 130). Todos los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, identificados como susceptibles de requerir quimioterapia adyuvante deben considerarse para QTN, ya que pueden beneficiarse potencialmente del tratamiento antes de la cirugía.

Los factores que favorecen la QTN en pacientes con cáncer de mama operable incluyen: alta proporción de volumen tumoral, características biológicas del cáncer primario (alto grado, receptor hormonal negativo, HER2 positivo, TN) y menor edad. La eficacia de la QTN se evalúa a través de la respuesta clínica y radiológica durante y después del tratamiento, así como con la

respuesta patológica después de la cirugía. La probabilidad de lograr una respuesta significativa se predice por el fenotipo del cáncer. Los pacientes HER2 positivos y TN tienen la mayor probabilidad de alcanzar pCR después de la QTN (hasta el 50.3% para los pacientes con receptores hormonales negativos y HER2 positivos que reciben terapia dirigida a HER2 y el 33.6% para el TN), lo que los hace buenos candidatos para la consideración de QTN. Por el contrario, las tasas de pCR son más bajas para los cánceres que son receptores hormonales positivos y HER2 negativos, sin embargo, los pacientes de este grupo aún pueden lograr una respuesta radiológica y clínica significativa con QTN entre más jóvenes sean y tengan niveles más bajos de receptores hormonales. Se requiere una cuidadosa selección dentro de estos subgrupos (131, 132).

El subtipo histológico también es importante. Los cánceres lobulares invasivos (ILC) representan del 10 al 15% de los cánceres de mama, y suelen ser positivos para receptores hormonales positivos, y grados histológicos 2, por lo que la QTN es menos beneficiosa en este grupo dada su menor tasa de éxito en cuanto a la cirugía de conservación mamaria se refiere, y tasas de reescisión después de efectuada la misma más altas, haciendo menor la probabilidad de alcance de la pCR. Solo considerando pacientes con pCR, se observaron tasas de cirugía de conservación mamaria significativamente más bajas en la ILC que en el cáncer invasivo no especial (NST) (133). La mayor probabilidad de respuesta es en los ILC con características biológicas más agresivas (es decir, grado 3, receptor de hormonas negativo/ HER2 positivo) (134, 135). También se han notificado tasas de respuesta más bajas en carcinomas mucinosos, metaplásicos y apocrinos (136).

Tal y como se discutió previamente, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general, parecen ser equivalentes en estudios en los que se administró quimioterapia idéntica antes y después de la operación (137, 138), lo que contradice la hipótesis original de que el tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica mejoraría la supervivencia. Sin embargo, dada la apreciación actual de la importancia del subtipo intrínseco en casi todos los aspectos del comportamiento del cáncer de mama, es importante preguntarse si puede haber pacientes específicos a quienes se deba administrar QTN para mejorar los resultados a largo plazo.

Se observó una tendencia a una mejor supervivencia general en el estudio NSABP B-18 (150), en mujeres menores de 50 años tratadas con QTN, en comparación con la quimioterapia

adyuvante (139). Un estudio de registro prospectivo, también informó una tendencia hacia la mejora de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores de mama TN que recibieron QTN (140).

El tratamiento del cáncer de mama se ha convertido en un esfuerzo verdaderamente multidisciplinario, que requiere un equipo que incluya cirujanos, oncólogos clínicos y médicos, radiólogos, patólogos entrenados en patología oncológica, paliativitas y enfermeras oncólogas o entrenadas en la atención de pacientes. Cuando se discute el tratamiento neoadyuvante, es crucial que el grado histológico provisional, el receptor de hormonas y los resultados de HER2, así como los resultados radiológicos estén disponibles en la reunión del equipo multidisciplinario (141). Las discusiones en este equipo deben incluir el plan quirúrgico propuesto después del tratamiento, que estará determinado por la respuesta del tumor a la QTN. Las recomendaciones de tratamiento deben ser coherentes con las directrices locales y nacionales. Una vez que se haya realizado la recomendación de tratamiento neoadyuvante, se deben analizar los beneficios y riesgos con el paciente para ayudarlo a tomar una decisión informada (142).

2.4.3.2.2 RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Dado que muchos investigadores utilizan la pCR como criterio de valoración principal para evaluar el pronóstico para la QTN aceptada por el paciente, existe discordancia en la definición de pCR en la literatura. Algunos estudios han reportado pCR solo en la mama, mientras que otros han definido la pCR como respuesta completa en la mama y los nódulos axilares. La definición del ensayo CTNeoBC (131) de pCR como ypT0 ypN0 (es decir, ausencia de cáncer invasivo y cáncer in situ en los ganglios mamarios y axilares) o ypT0 / es ypN0 (es decir, ausencia de cáncer invasivo en los ganglios mamarios y axilares, independientemente del carcinoma ductal in situ) se acepta actualmente (131).

Estudios previos han informado que la QTN puede disminuir la carga tumoral de las metástasis de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama, y casi el 23% de los pacientes se convirtieron de clínicamente positivos a nódulos patológicamente negativos después de la quimioterapia (143). Los pacientes que logran pCR en el tumor primario son más propensos a tener un estado ganglionar axilar negativo. De manera similar, un estudio ha

encontrado que los pacientes con pCR axilar y mamaria después de la QTN, tienen mejores resultados de supervivencia a largo plazo que la pCR mamaria o axilar aisladas (144), y los pacientes con pCR en la axila pero con enfermedad residual en la mama, tuvieron mejor supervivencia que los pacientes con una pCR en la mama, pero enfermedad residual en la axila, de acuerdo con los hallazgos de otro estudio. Por lo tanto, evaluar la respuesta y el estado de los ganglios linfáticos axilares después de la QTN, podría ayudar a predecir mejor la supervivencia a largo plazo. Aunque la mayoría de los estudios clínicos actuales han confirmado que la pCR está asociada con una mejor supervivencia general, también hay un pequeño porcentaje de pacientes que a pesar de lograr una pCR desarrollarán recurrencia de la enfermedad y enfermedad a distancia a corto plazo (145).

Gonzalez-Angulo et al. (146), informaron que los factores relacionados con la metástasis a distancia después de la pCR incluían: estadio IIIB o estadio clínico superior en el momento del diagnóstico inicial, estado premenopáusico y ≤ 10 ganglios linfáticos examinados. Los factores asociados con el aumento de la tasa de pCR incluyeron: edad <40 años, tumores más pequeños (<2.0 cm), histología ductal, tumores de grado nuclear alto, expresión alta de Ki67, ER negativo, subtipo TN y enfermedad HER2 positiva. Un metaanálisis de treinta estudios que incluyeron 11,695 pacientes, mostró que la tasa de pCR después de la QTN para todos los pacientes con cáncer de mama fue del 19.2%, excepto para los pacientes con subtipos moleculares desconocidos (147).

Dado que los estudios NSABP B-18 (150) y NSABP B-27 (185) han demostrado que los pacientes que obtuvieron pCR, tienen una sobrevida global más larga y una supervivencia libre de enfermedad más altas en comparación con los pacientes que no lo hicieron, cada vez más investigadores están trabajando en la relación entre pCR y pronóstico (52, 59). El ensayo CTNeoBC (131) también encontró que los pacientes con subtipos agresivos de cáncer de mama (TN, HER2 positivo / receptores hormonales negativos, receptores hormonales positivos / HER2 negativo e histológico de grado 3), podrían obtener beneficios de supervivencia de pCR, mientras que el pronóstico de los pacientes con tumores luminales que alcanzaron pCR después de la QTN no pudo ser mejorado. Los tumores TN y HER2 positivos, mostraron una buena respuesta patológica a la QTN en comparación con otros subtipos moleculares, especialmente cuando los pacientes con tumores HER2 positivos fueron tratados con trastuzumab (131, 148). De manera

similar, el ensayo EORTC10994 / BIG1 -00 (149) también indicó que los tumores TN y HER2 positivos podrían ser más sensibles a la QTN (149).

El ensayo NeoSphere (48) que investigó la adición de pertuzumab a trastuzumab con o sin docetaxel, encontró que los pacientes con quimioterapia combinada con terapia de doble objetivo tenían una tasa más alta de pCR, en comparación con la quimioterapia combinada con trastuzumab solo (45.8% versus 29%). Sin embargo, es notable que la tasa de pCR del grupo que recibió terapia anti-HER2 de doble objetivo sin ningún tipo de quimioterapia fue del 16.8%, lo que sugiere que algunos pacientes pueden beneficiarse de la terapia anti-HER2 sola (48).

El ensayo NeoALTTO (46), indicó que la tasa de pCR fue mayor en el grupo de anti-HER2 de doble objetivo combinado con paclitaxel, que en el lapatinib o trastuzumab combinado con grupos de paclitaxel (51.3% frente a 24.7% frente a 29.5%). Aunque los pacientes que lograron pCR obtuvieron supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global más largos, no hay pruebas que confirmen que el aumento de la tasa de pCR podría convertirse en beneficios de supervivencia a largo plazo. Por lo tanto, sigue sin estar claro del todo si el aumento en la tasa de pCR podría convertirse en beneficios de supervivencia. Los resultados pueden estar relacionados con la discordancia en la heterogeneidad del paciente, el régimen de tratamiento y los objetivos de los estudios (46, 48).

No es apropiado utilizar pCR para reemplazar supervivencia libre de enfermedad o sobrevida global, como un punto final sustituto de pronóstico exacto para evaluar el beneficio de supervivencia de los pacientes. En el estudio de NSABP B-27 (185), el resultado no mostró una mejoría en la sobrevida global a pesar de que la tasa de pCR era alta (139). El carcinoma lobular invasivo, tiene un buen pronóstico a pesar de una tasa de pCR más baja en comparación con el carcinoma ductal invasivo. Por lo tanto, analizar la importancia pronóstica de la pCR debe combinar las propiedades biológicas del tumor en sí. En los ensayos clínicos y la práctica clínica actuales, la pCR sigue siendo uno de los principales indicadores a observar, pero grandes cantidades de datos muestran que las tasas de pCR después de la QTN varían del 3% al 48% (46, 151).

2.4.3.2.3 EXPRESIÓN DE KI67 PRE Y POST QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El Ki67 es el marcador más utilizado para la proliferación de células tumorales (152). Los estudios han reportado que los tumores con una expresión alta de Ki67, pueden beneficiarse más de la QTN en comparación con una expresión baja de Ki67, incluso en presencia ER y PR (153). Alba E et al (154) encontraron que el índice Ki67 basal $> 50\%$ podría considerarse como un factor predictivo independiente para pCR (154). Mientras que Balmativola et al (154) informaron que con la expresión de Ki67 $\geq 18\%$ se puede obtener pCR. Se consideró, apoyados en el sistema operativo, que el valor de corte del Ki67 más relevante es del 15% (155). Estos resultados indican que la proliferación celular está estrechamente relacionada con la quimiosensibilidad. Qi-Xing Tan et al. (156) concluyeron que los pacientes con receptores hormonales negativos, con una alta expresión de pre-tratamiento de Ki67, mostraron una mejoría significativa de las tasas de pCR después de la QTN, siendo coherente con otros estudios (158).

Los niveles de enfermedad residual de Ki67 después de la QTN, también pueden proporcionar información de pronóstico independiente para los pacientes, especialmente en pacientes con receptores hormonales positivos (159). Se consideró que la alta expresión de Ki67 de los tumores residuales, estaba asociada con una supervivencia libre de enfermedad y una sobrevida global más pobres, independientemente del subtipo molecular (160), y los pacientes con alto índice de enfermedades residuales Ki67 tienen más probabilidades de experimentar las metástasis a distancia.

En contraste, Von Minckwitz et al. (161) Informaron que los pacientes con disminución en la expresión de Ki67 tuvieron un mejor pronóstico. Los pacientes sin cambio o con un aumento en el valor de Ki67, tuvieron el peor pronóstico, especialmente en pacientes con ER negativo. Un ensayo clínico indicó que los niveles de Ki67 en las enfermedades residuales disminuyeron a $<20\%$ y se relacionaron con una mejor supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global. En general, los pacientes con altos niveles de Ki67 post-tratamiento, son candidatos para conceptos innovadores de tratamiento post-neoadyuvante (160).

2.4.3.2.4 EVALUACIÓN DE ER Y PR ANTES Y DESPUÉS DE QTN

La expresión de ER y PR suelen ser positivos en pacientes con cáncer de mama menos malignos y bien diferenciados, actuando como factores pronósticos favorables. En la actualidad, la mayoría de los investigadores consideraran que, la presencia de receptores hormonales y la

expresión de Ki67, generalmente pueden cambiar después de la quimioterapia sistémica primaria, mientras que la amplificación de HER2 parece ser más estable, pero puede modificarse cuando se agrega trastuzumab a QTN.

Las revisiones sistemáticas revelaron que el cambio de estado de receptores hormonales y HER2 se produjo en el 51% y el 43% de los pacientes que recibieron quimioterapia y terapia con trastuzumab, respectivamente (162). Xian et al (163) informaron que la mediana de la tasa de alteración de los marcadores moleculares antes y después de la QTN fue del 13% para ER, del 21% para PR y del 12% para HER2. Wen-kai Ge et al. (164, 165) concluyeron que la pérdida de la positividad para receptores hormonales, era un factor pronóstico independiente para una peor supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global, y viceversa. Tacca et al (166) plantearon en una investigación que se debía considerar la enfermedad residual en lugar del subtipo evaluado en la biopsia inicial para evaluar el pronóstico del paciente (166).

Una investigación realizada por Napa Parinyanitikul et al. (167), informaron que la tasa de sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, fue del 87% y 71% respectivamente en pacientes con un cambio >20% en la expresión de ER y PR en comparación con un cambio <20%. Un estudio retrospectivo demostró que, la sobrevida global para pacientes cuyos tumores pasaron de ser positivos a negativos para receptores hormonales (comportamiento que es visto con mayor frecuencia en tumores HER2 positivos), puede ser peor que la de aquellos pacientes cuyos tumores permanecieron positivos o pasaron de ser negativos a positivos para estos receptores (168).

2.4.3.2.5 DISCORDANCIA DE HER2 ANTES Y DESPUÉS DE QTN

El HER2 positivo es un indicador importante de pronóstico, encontrándose que su estado cambió del 5.1% al 30% de los pacientes con cáncer de mama después de la QTN (162, 165, 169, 170). La aplicación de trastuzumab administrado con QTN pareció aumentar las posibilidades de alteración del estado de HER2. Un estudio prospectivo mostró que hasta el 43% de los pacientes tuvieron un cambio en el estado de HER2 después de la terapia combinada con QTN y trastuzumab (171). La discordancia de HER2 antes y después de la terapia neoadyuvante puede estar relacionada con la heterogeneidad y evolución del tumor. Vale la pena enfatizar en el hecho de que algunos investigadores plantearon que el tratamiento neoadyuvante resultó en la alteración

del estado HER2 por inmunohistoquímica, pero revelaron un estado estable de amplificación génica por FISH (172). Si se determinó el estado de HER2 por IHC o por técnica FISH, las tasas observadas de cambio de biopsia a resección fueron del 25% para IHC y del 7% para FISH con una diferencia estadística significativa (173).

2.4.3.2.6 ALTERNANCIA DEL SUBTIPO MOLECULAR DESPUÉS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO.

Un estudio observacional prospectivo sugirió que el cambio al fenotipo TN después de la QTN fue un factor pronóstico independiente para una peor supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global. Otra investigación identificó a 398 mujeres, de las cuales 162 (40.7%) pacientes tuvieron un cambio en al menos 1 de los receptores desde el tratamiento previo hasta la enfermedad residual. De los 193 tumores positivos para receptores hormonales, 9 (4.7%) y 29 (15.1%) se convirtieron en HER2 positivos y TN, respectivamente. De los 72 tumores positivos para HER2, 20 (27.8%) y 9 (12.5%) se convirtieron en receptores hormonales positivos y TN, respectivamente. De los 128 tumores TN, solo 2 (1.6%) y 33 (25.8%) se convirtieron en tumores HER2 positivo y receptores hormonales positivos, respectivamente. Estos resultados podrían explicarse el hecho de que el tumor TN es actualmente el subtipo de cáncer de mama con el peor resultado y comprende el grupo más grande de pacientes cuyo estado de receptor no cambió (164).

Cuando estimamos si el estado de expresión de los biomarcadores se altera entre los tumores previos y posteriores al tratamiento, deben considerarse los siguientes factores que causan diferencias entre los hallazgos en la biopsia y la muestra quirúrgica. El mecanismo de la causa principal para el cambio de receptor hormonal positivo a negativo después de la QTN podría estar en relación a la disminución en los niveles hormonales circulantes por la supresión de la función ovárica y las glándulas suprarrenales, lo que puede alterar el estado de los receptores hormonales de los tumores residuales (174). Otras explicaciones para la conversión del estado del receptor incluyen: (1) la identificación falsa negativa del estado de receptores hormonales y de HER2 en la biopsia debido a la heterogeneidad intratumoral; (2) el sistema de puntuación patológica; (3) la presencia de mutaciones genéticas; (4) los errores estadísticos; (5) las técnicas de tinción y (6) la respuesta del tumor en sí al tratamiento.

W Arnedos et al (175) compararon los marcadores IHC de la biopsia, con muestras de escisión quirúrgica de pacientes con cáncer de mama que no habían recibido QTN. Las tasas de consistencia de ER, PR y HER2 fueron 98.2%, 85% y 98.8%, respectivamente, siendo la diferencia en la expresión de PR estadísticamente significativa. Las razones para explicar la discrepancia para la variación en los PR son el hecho de que éstos tienden a distribuirse más heterogéneamente dentro del tumor. El mal resultado de los pacientes, asociados con la conversión del estado de la HR y el cambio al fenotipo TN después de la QTN, podría ser el resultado de una alta proporción de células malignas en proliferación y su comportamiento biológico (175).

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de seno tratadas con neoadyuvancia en tres instituciones de Bogotá, 2013-2019?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Estimar la incidencia de pCR en pacientes con cáncer de seno sometidas a neoadyuvancia, tras finalización de esta.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas de la muestra.
- Calcular la incidencia de pCR general en pacientes con cáncer de seno tratadas mediante quimioterapia neoadyuvante.
- Calcular la incidencia de pCR según el perfil molecular de los diferentes tipos de lesiones tumorales en pacientes con cáncer de seno tratadas mediante quimioterapia neoadyuvante.
- Comparar diferencias de incidencia cruda de pCR por grupo etario, tipo de QTN, características hormonales del tumor, entre otras variables clínicas.

6. METODOLOGÍA

6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Enfoque: Cuantitativo

Tipo de estudio: Estudio corte transversal

Exposición de la cohorte: Terapia neoadyuvante

6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

6.2.1 POBLACIÓN REFERENCIA

Mujeres con cáncer de seno tratadas con QTN formulada al menos en instituciones de segundo nivel de atención en Bogotá.

6.2.2 POBLACIÓN ACCESIBLE

Mujeres con cáncer de seno sometidas a QTN formulada en Hematooncólogos Asociados, Hospital Militar Central y Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología que fueron atendidas entre el 2013 al 2017

6.2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de muestra utilizando como incidencia del 30% el alcance de pCR como se muestra en la tabla 1 utilizando el apoyo de Epitools online <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=1Proportion&Proportion=0.3&Precision=0.05&Conf=0.95&Population=>

Tabla 1. Datos utilizados para el cálculo de tamaño de muestra

Insumos para el cálculo	Valor
Estimated Proportion	0.3
Desired precision of estimate	0.05
Confidence level	0.95
Population size	N/A

Tamaño de muestra: 350

6.2.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El marco muestral para extraer las 350 pacientes estará compuesto por la lista única de todos los elegibles a partir de los registros de administración de neoadyuvancia de las tres instituciones dentro del periodo de estudio y posteriormente se realizará una selección aleatoria simple mediante la generación de una lista de números en Excel.

6.3 HIPÓTESIS

No hay hipótesis alguna que se quiera probar en el presente estudio teniendo en cuenta que lo que se busca es evaluar la incidencia de respuesta patológica completa en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante en nuestro país con respecto a lo publicado en otros países.

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ser mujer
- Mayores de 18 años
- Pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante

6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que durante el tratamiento presentaron algún evento adverso relacionado con el empleo quimioterapia neoadyuvante que haya justificado su suspensión.
- Pacientes tratadas primariamente con otro método terapéutico diferente a la quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes tratadas inicialmente en otra institución.
- Pacientes en estadio IV.
- Pacientes transferidas a otra institución.

6.5 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

6.5.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES

6.5.1.1 VARIABLES DE DESENLACE

pCR: Para el desarrollo del presente estudio se adoptó la definición de respuesta patológica completa establecido por el Grupo de Ensayos Colaborativo en Neoadyuvancia en Cáncer de Mama [CTneoBC], configurado por la FDA:

I. Ausencia de cáncer invasivo residual en la evaluación de hematoxilina-eosina de la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados, después de completar la quimioterapia neoadyuvante (ypT0/isypN).

II. Ausencia de cáncer invasivo e in situ residual en la evaluación de hematoxilina-eosina de la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados, después de completar la quimioterapia neoadyuvante (ypT0ypN0).

6.5.1.2 VARIABLES DE CONTROL

Se identificaron algunas variables de control a partir de la información obtenida de la revisión de las bases de datos de las 3 instituciones especificadas, éstas son: Edad, estado de

paridad, estado menopáusico, raza, peso, talla, IMC, comorbilidades, historia de tabaquismo, tipo histológico (Según la clasificación de la OMS), estadío tumoral (Según el AJCC en su 8va edición), estado del HER2, índice KI67, estado del ER, estado del PR, subtipo subrogado según el análisis de inmunohistoquímica y los parámetros determinados por el consenso de St. Gallen 2013, esquema de quimioterapia neoadyuvante indicado, tipo de cirugía a la que finalmente fue llevada la paciente (Cirugía conservadora vs. Mastectomía). La definición y medición de las variables se describen en la siguiente tabla.

6.5.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La tabla operacional de variables se encuentra en el anexo 1.

6.6 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS A UTILIZAR EN LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se efectuó la revisión de las historias clínicas electrónicas del programa con el que cuenta cada una de las tres instituciones mencionadas y la información de interés obtenida durante la revisión retrospectiva se organizó sistemáticamente en una encuesta desarrollada en RedCap. Una vez completa la base de datos, se envió a la tutora metodológica guió la depuración y análisis de la misma. Se anonimizaron los datos a la hora de entregar la base de datos a cada una de las instituciones que participaron en el estudio, estas estrategias incluyeron: a) Eliminación de identificadores directos (nombre, iniciales, dirección, datos de contacto, fotos, fechas personales, datos de familiares) y b) Modificación de datos para limitar la identificación (redondear resultados).

6.7 MANEJO DE LOS DATOS DE INVESTIGACIÓN

El acceso a la base de datos anteriormente obtenida y archivada es de derecho exclusivo de los participantes del proyecto, y de las autoridades de control destinadas para tal fin por el Hospital Militar Central, Hemato-oncólogos asociados y la Fundación Cardioinfantil. La información se mantendrá bajo estricta confidencialidad y no se utilizará su nombre o cualquier

otra información que pueda identificarlo personalmente. Toda la información obtenida de este estudio se utilizará únicamente con fines académicos e investigativos.

6.8 PLAN DE PROCESAMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS (PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS)

Se realizó un análisis descriptivo en el cual las variables categóricas serán presentadas como proporciones y las continuas como medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución que presenten.

Para analizar la relación entre las características de los pacientes o del tumor y la pCR, entre otras se utilizó una comparación entre las medidas de tendencia central de cada grupo. Se considera que, por las características del diseño del estudio, al igual que por la muestra, no se pueden realizar pruebas de hipótesis debido a que sus resultados tendrían una validez baja y un riesgo de mal interpretación.

6.9 CONTROL DE SESGOS Y ERROR

Para controlar el sesgo de información se utilizó un instrumento unificado para recolectar la información en las tres instituciones. Se realizó entrenamiento de las personas que realizaron la recolección de la información.

Para controlar el sesgo de selección se incluyeron todas las pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Para controlar los sesgos de confusión, se incluyeron las variables que pudieran tener relación con múltiples exposiciones o con el desenlace, como se estipula en el marco teórico.

6.10 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013.

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”.

Se tomaron en cuenta las regulaciones instauradas por el Congreso de la Republica de Colombia en la ley estatutaria 1581 de 2012 considerando dentro de estos datos sensibles las posibles patologías de base que presente cada paciente, lo cual de acuerdo al artículo 6 literal A de la misma ley, se solicitara en el consentimiento Informado la autorización por parte del paciente para el uso con fines de investigación de dicha información.

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría de investigación SIN RIESGO, lo anterior por tratarse de un estudio retrospectivo no intervencional de bajo riesgo, por lo que se incluirá en la historia clínica una anotación explicando la participación en el protocolo de carácter informativo para el paciente.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999. Todos los integrantes del grupo de investigación estan prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Adicionalmente, para iniciar la investigación se recibió aprobación escrita por el Comité Corporativo de Ética en investigación con seres humanos de la Fundación CardioInfantil.

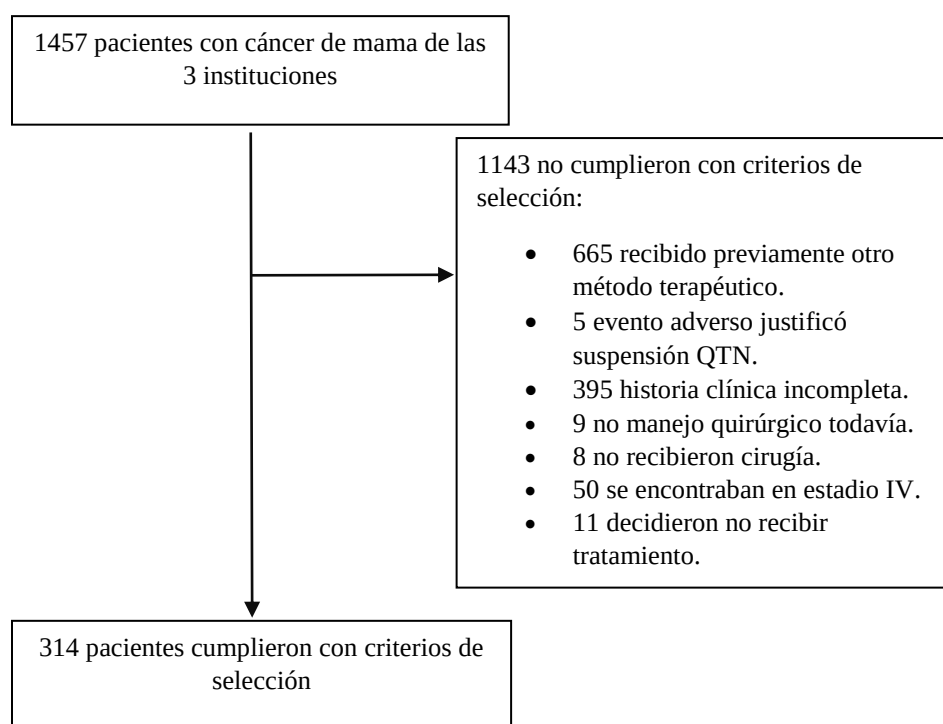
Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional profesional. Todos los datos y registros generados durante este estudio se mantendrán confidenciales de acuerdo con las políticas institucionales sobre la privacidad del sujeto. Los investigadores y el personal de la institución no utilizarán dichos datos y registros para ningún otro propósito que no sea la realización del estudio de investigación.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declarar.

7. RESULTADOS

De las 1457 pacientes inicialmente evaluadas a partir de las base de datos de las 3 instituciones desde el 2013 al 2019, 665 habían recibido previamente otro método terapéutico diferente a la QTN, 5 presentaron algún evento adverso relacionado con la QTN que justificó su suspensión, 395 no contaban con historia clínica completa, 9 no habían sido llevadas aún a manejo quirúrgico al momento de la revisión de la historia clínica, 8 no lograron ser llevadas a cirugía, 50 se encontraban en estadio IV y 11 decidieron no recibir ningún tipo de tratamiento, incluyéndose finalmente 314 pacientes en éste estudio las cuales recibieron QTN en su totalidad (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de Selección de Pacientes



En relación con la características clínicas de la muestra obtenida, el 41,71% (n=131) de las pacientes tenían historia de tabaquismo, el 16,27% (n=52) hipertensión arterial, el 5,48%

(n=17) diabetes mellitus, el 0,32% (n=1) enfermedad renal crónica, el 0,65% (n=2) enfermedad coronaria, el 0,32% (n=1) falla cardíaca, el 7,42% (n=7) hipotiroidismo, el 6,13% (n=19) hipertiroidismo, el 10,61% (n=33) obesidad, el 4,19% (n=13) dislipidemia, el 0,65% (n=2) lupus eritematoso sistémico, el 0,32% (n=1) síndrome de Sjogren y 0,65% (n=2) cáncer de seno contralateral. También se encontró que el 5,56% (n=17) tenía historia de cáncer de seno en familiares de primer grado y el 15,31% (n=47) en familiares de segundo grado. Además de esto, 98 pacientes (31,2 %) se encontraban en estado menopáusico (Tabla 2).

Tabla 2. Características Generales de la Muestra

Variable	n	%
Centro Oncológico		
FCI	24	7,64
Hospital Militar	92	29,03
Hematoncologos	198	63,06
Características de las pacientes		
Menopausia		
Si	98	31,2
No	86	27,4
IPA		
IPA <15	125	95,42
IPA >15	6	4,57
Diabetes Mellitus		
No	293	94,52
Si	17	5,48
HTA		
No	258	83,23
Si	52	16,27
ERC		
No	308	99,68
Si	1	0,32
Falla Cardíaca		
No	309	99,68
Si	1	0,32
Enfermedad Coronaria		
No	308	99,35
Si	2	0,65
EPOC		
No	310	100,00
Si	0	0,0
Hipertiroidismo		
No	291	93,87

Si	19	6,13
Hipotiroidismo		
No	287	92,58
Si	23	7,42
Obesidad		
No	278	89,39
Si	33	10,61
Dislipidemia		
No	297	95,81
Si	13	4,19
Lupus eritematoso sistémico		
No	308	99,35
Si	2	0,65
Síndrome de Sjögren		
No	309	99,68
Si	1	0,32
Ca de mama contralateral		
No	308	99,35
Si	2	0,65
Otras patologías		
No	244	78,71
Si	66	21,29
Antecedente familiar de Ca de mama en primer grado		
No	289	94,44
Si	17	5,56
Antecedente familiar de Ca de mama en segundo grado		
No	260	84,69
Si	47	15,31
Antecedente familiar de cáncer en primer grado		
No	250	81,43
Si	57	18,57
Antecedente familiar de cáncer en segundo grado		
No	246	80,13
Si	61	19,87

Con respecto a las variables relacionadas con las características tumorales, al evaluar el estadio clínica inicial de las pacientes incluidas en la muestra 239 (76,12%) pacientes se encontraban en estadio localmente avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC) y 73 (23,24 %) en estadios iniciales (I y IIA), teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes se clasificaron en estadio clínico IIB (28.66%, n = 90). El tipo histológico tumoral más frecuente fue el ductal (71,4%, n=222) y en relación con la expresión de receptores, hubo expresión del receptor RE en el 71,34% (n=222) y en el 63,06% del RP de las pacientes (n=198). En cuanto a la clasificación por subtipos moleculares de cáncer de mama, el tumor luminal B HER 2 negativo fue el más frecuentemente encontrado en el 29.6% de las pacientes (n=93), seguido del luminal B HER2

positivo en un 27,1%(n=85), TN en el 19.4% (n=61), luminal A 17,5% (n=55). El punto de corte para el marcador Ki67 fue del 20% para diferenciar entre luminal A y luminal B, siguiendo la recomendación de la 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference, que estaba vigente en el momento del inicio de la recolección de pacientes incluidos en este estudio (Tabla 3).

Tabla 3. Características Tumorales

Variable	n	%
Clasificación TNM		
Estadio T		
0	1	0,67
1	5	1,67
2	135	45,0
3	106	35,33
4	52	17,33
Estadio N		
0	117	39,33
1	144	48,0
2	24	8,00
3	7	2,33
X	7	2,33
Estadio M		
0	292	97,33
1	3	1,0
2	1	0,33
3	0	0,0
X	4	1,33
Estadio		
IA	4	1,27
IB	4	1,27
IIA	65	20,77
IIB	90	28,66
IIIA	88	28,03
IIIB	53	16,88
IIIC	8	2,55
IV	2	0,64
Imágenes		
Eco de axila		
Normal	89	28,34
Anormal	26	8,28
No se realizo	199	63,38
Rx de tórax		
Normal	245	78,03
Anormal	34	10,83
No se realizo	35	10,15
TAC de tórax		

Normal	58	18,47
Anormal	72	22,93
No se realizo	184	58,60
Eco de abdomen		
Normal	202	64,33
Anormal	42	13,38
No se realizo	70	22,29
TAC de abdomen		
Normal	68	21,66
Anormal	54	17,20
No se realizo	192	61,15
Gammagrafía ósea		
Normal	189	60,19
Anormal	103	32,80
No se realizo	22	7,01
Tipo histológico		
Ductal	222	71,4
Ductal Puro	3	1,0
Lobulillar	19	6,1
Otro	67	21,5
Ki 67		
≤20%	75	24,0
>20%	238	76,0
Clasificación molecular		
Luminal A	55	17,5%
Luminal B Her2 positivo	85	27,1%
Luminal B Her2 negativo	93	29,6%
Her 2 puro	20	6,4%
TN	61	19,4%
HER 2		
Negativo	208	66,24
Positivo	106	33,76
Receptor de progestágenos		
Negativo	116	36,94
Positivo	198	63,06
Receptor de estrógenos		
Negativo	90	28,66
Positivo	224	71,34
Clasificación Scarff Blom Richardson		
G1	33	10,9
G2	175	57,6
G3	97	31,6

En relación con el tratamiento, el 94.27% (n=296) de las pacientes recibieron tratamiento con antraciclinas, el 97.7% (n= 307) recibieron tratamiento con taxanos y el 32.17% (n=101) recibieron tratamiento con anti- HER2 (Tabla 4). El tipo de esquema neoadyuvante más empleado el correspondiente a doxorubicina + ciclofosfamida durante los primeros ciclos

seguido de un taxano en los siguientes ciclos, el cual fue aplicado en el 42% (n = 132) de las pacientes, seguido del esquema doxorrubicina + ciclofosfamida - taxano + trastuzumab administrado en el 18.5% (n= 58) de las pacientes (Tabla 5).

Tabla 4. Medicamentos Usados como Neoadjuvancia

Medicamento	n	%
Antraciclinas	296	94,27%
Ciclofosfamida	296	94,27%
Carboplatino	57	18,15%
Taxanos	307	97,77%
Terapia anti- HER2	101	32,17%
Fluorouracilo	5	1,59%

Tabla 5. Esquemas de Neoadjuvancia

Esquema	n	%
Doxorrubicina- Ciclofosfamida- Paclitaxel	132	42,0
Doxorrubicina- Ciclofosfamida- Carboplatino- Paclitaxel	46	14,6
Doxorrubicina- Ciclofosfamida- Paclitaxel- Trastuzumab	58	18,5
Otro	24	7,6
Incompletos	54	17,2
Total	314	100,0

Relacionando el tratamiento con el subtipo molecular tumoral, se encontró que las pacientes con tumores luminales recibieron antraciclinas en un 94,4% (n=220) y taxanos en un 97% (n=226), las pacientes con tumores HER 2 puro recibieron tratamiento con antraciclinas en un 95 % (n=19), taxanos en un 100% (n=20) y anti- HER2 en un 80% (n=16) y las pacientes con tumores TN recibieron antraciclinas en un 93.4% (n=57), taxanos en un 96.7% (n=59) y platinos en un 72.1% (n=44).

En cuanto al alcance de pCR según la definición empleada por este estudio, ésta se logró en un total de 33.4% pacientes (n= 105). Los tumores con la tasa más alta de pCR fueron los tumores tipo HER 2 puro los cuales presentaron una pCR del 55% (n=11) seguidos de los

tumores TN 50.8 % (n=31) y los tumores luminales B HER2 positivos, en un 42.4 % (n=36) (Tabla 6). El estadio que presentó mejor pCR fue el estadio IA al verse un alcance de la misma hasta del 75% (n=3) de las pacientes (Tabla 7).

Tabla 6. pCR Según Receptor Tumoral

Receptor tumoral	pCR	
	n	%
Luminal A	7	12,7%
Luminal B HER2 positivo	36	42,4%
Luminal B HER2 negativo	20	21,5%
HER2 puro	11	55,0%
TN	31	50,8%

Tabla 7. pCR Según Estadio Tumoral

Estadio Tumoral	pCR	
	n	%
IA	3	75,0%
IB	1	25,0%
IIA	27	41,5%
IIB	29	32,2%
IIIA	29	33,0%
IIIB	15	28,3%
IIIC	1	12,5%
IV	0	0,0%
Total	105	33,4%

Con respecto al tipo y grado histológico, las pacientes con cáncer de seno ductal (Tabla 8) y grado 2 (tabla 9) alcanzaron las mejores tasas de pCR en un 38,3%(n=85) y 29,1% (n=51), respectivamente. Así mismo, las pacientes con expresión de ER presentaron mejores tasas de pCR con respecto a aquellas que expresaron PR (Tabla 10).

Tabla 8. pCR Según Tipo Histológico

Tipo Histológico	pCR	
	n	%
Ductal	85	38,3%
Ductal Puro	1	33,3%
Lobulillar	2	10,5%
Otro	16	23,9%

Tabla 9. pCR Según Grado Histológico

Grado Histológico	pCR	
	n	%
Grado 1	6	18.2%
Grado 2	51	29.1%
Grado 3	45	46.9%

Tabla 10. pCR Según Expresión ER y PR

Expresión ER - PR	pCR	
	n	%
Ninguno	44	53,0%
ER solo	8	24,2%
PR solo	1	14,3%
ER y PR	52	27,2%
Total	105	33,4%

El manejo quirúrgico conservador se realizó en el 53,7% (n =167) de las pacientes y la cirugía radical fue efectuada en el 46,3% (n=144) de las pacientes. Solo el 20,7% (n =65) de las pacientes llevadas a manejo quirúrgico fueron intervenidas posteriormente mediante reconstrucción mamaria inmediata. En el grupo de pacientes en el que hubo alcance de pCR, se efectuó cirugía conservadora en un 40,7% (n=68) y cirugía radical en un 25% (n=36).

La frecuencia global de recurrencia (local, regional y sistémica) fue del 15,7% (n =48) y fue mayor en aquellas pacientes con tumores TN, las cuales presentaron recaída hasta en un 19,3% (n=11). La recidiva a distancia ocurrió en el 13.1% (n =40) de las pacientes, la recidiva local lo hizo en el 1,3% (n = 5) de las pacientes y la recidiva a nivel regional ocurrió en el 1% (n =3) de las pacientes. Del total de las pacientes que presentaron recaídas, la mayoría de ellas tenían tumores en estadio IIIA (Tabla 11), tipo histológico lobulillar (Tabla 12), subtipo TN y

habían recibido tratamiento inicialmente con doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel con carboplatino como protocolo quimioterapéutico (Tabla 13).

Tabla 11 Recurrencia Global Según Estadío Tumoral

Estadio Tumoral	Recurrencia	
	n	%
IA	0	0,0%
IB	0	0,0%
IIA	6	9,5%
IIB	11	12,5%
IIIA	17	19,5%
IIIB	7	14,0%
IIIC	5	62,5%
IV	1	50,0%
Total	47	15,4%

Tabla 12. Recurrencia Según Tipo Histológico

Tipo Histológico	Recurrencia	
	n	%
Ductal	33	15,3%
Ductal puro	0	0,0%
Lobulillar	4	21,1%
Otro	9	13,6%

Tabla 13. Recurrencia Según Tipo de Esquema Neoadjuvante Recibido

Esquema	Recurrencia	
	n	%
Doxorrubicina- ciclofosfamida- paclitaxel	21	16,0%
Doxorrubicina- ciclofosfamida- carboplatino- paclitaxel	8	19,5%
Doxorrubicina- ciclofosfamida- paclitaxel- trastuzumab	7	12,1%
Otro	2	8,7%
Incompletos	9	17,0%

8. DISCUSIÓN

Según una revisión de JAMA publicada en el año 2019 (40), el cáncer de mama histológico más común es el carcinoma ductal invasivo (50% -75% de los pacientes), seguido del carcinoma lobulillar invasivo (5% -15% de los pacientes), carcinoma ductal / lobulillar mixto y otras histologías más raras que componen el resto de las pacientes (40). En éste estudio se identificó que el 71,4% (n= 222) de las pacientes tenían carcinoma ductal invasivo, el 6.1% (n=19) tenían carcinoma lobulillar invasivo y 21,5% (n= 67) restante se encontraban agrupadas en otros tipos histológicos, porcentajes que no se distancia de lo encontrado en la literatura mundial.

A nivel nacional, este estudio difiere de otras publicaciones al incluir pacientes tanto con cáncer de mama en estadio temprano de la enfermedad como en etapa localmente avanzada en relación con la administración de QTN como principal criterio de inclusión. Según un artículo publicado por Fragomeni et al (183) en el año 2018, los tumores luminales A constituyen aproximadamente el 30 al 40% de todos los carcinomas invasivos, seguidos de los tumores luminales B en un 20% a 30% y finalmente de los tumores HER-2 puros en un 12% a 20% y TN en aproximadamente un 15% a 20%. A diferencia de lo descrito en otros países, en este estudio se encontró que los tumores luminales B constituyen la principal población oncológica (56.7%, n= 178) seguidos de los tumores luminales A (17.5%, n= 55), TN (19.4%, n=61) y HER-2 puros (6.4%) (n= 20).

En cuanto a la pCR, existe discordancia en cuanto a su definición puesto que algunos estudios han reportado pCR solo en la mama mientras que otros han definido la pCR como respuesta completa tanto en la mama como en los nódulos axilares. En éste estudio se tomó la definición establecida por el Grupo de Ensayos Colaborativo en Neoadyuvancia en Cáncer de Mama [CTneoBC] (131) configurado por la FDA como ausencia de cáncer invasivo residual tanto en la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados, después de completar la QTN (ypT0/isypN) y como ausencia de cáncer invasivo e in situ residual en la evaluación de la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados, después de completar la QTN (ypT0ypN0) (131). Estudios previos han informado tasas generales de pCR desde el 3% hasta el 48% (46, 151), cuyo alcance se correlaciona con mejores resultados de supervivencia a largo plazo. En un metaanálisis de

treinta estudios que incluyó 11,695 pacientes se encontró una tasa global de pCR del 19.2% después de la QTN (147). En este estudio se encontró una tasa general de pCR del 33.4% (n= 105) posterior a la administración de QTN.

Se encontró que en general los tumores HER2 puros alcanzaron una tasa de pCR del 55% la cual es significativamente más alta en comparación con otros subtipos moleculares como los luminales tipo A y B HER 2 negativo los cuales alcanzaron tasas de pCR del 12.7% (n= 7) y del 21.5% (n= 20), respectivamente, siendo comparable con lo descrito en la literatura mundial (40). Es de destacar que los tumores HER2 puros tuvieron una tasa de pCR más alta que los tumores luminales B HER2 (55% frente a 42.4% respectivamente) y que se correlacionan con los resultados descritos en el ensayo clínico NeoAdjuvant Herceptin (NOAH) (41).

Con respecto a los tumores TN, se encontró una tasa global de pCR del 50.8% (n= 31) que es equiparable con la descrita en la literatura en donde se ha encontrado puede llegar a ser hasta del 62% (177). De este grupo, el alcance de pCR fue más alto en aquellas pacientes que recibieron platino dentro de su tratamiento quimioterapéutico con respecto a aquellas que no lo hicieron, resultados que son soportados por estudios como el GeparSixto (14) y el CALGB 40603 (105).

De igual forma, se encontró una pCR del 42.4 % (n=36) los tumores luminales B HER 2 positivos en comparación con los tumores luminales tipo A y B HER2 negativos en los cuáles ésta fue de 12.7% (n=7) y 21.5% (n=20), respectivamente. Los tumores luminales A y luminales B HER2 negativos son los menos quimiosensibles tal y como se pudo ver reflejado en este estudio, lo cual es concordante con los resultados de pCR que previamente se habían descrito de éstos tumores y que había sido del 6,4% para los tumores luminales A y del 11,2% para los tumores luminales B HER2 negativos (178). La literatura internacional reporta tasas de pCR para estos subtipos de tumores de alrededor del 10%, que es comparable a los resultados obtenidos en este estudio retrospectivo (179)

El régimen quimioterapéutico más empleado estuvo constituido por antraciclinas más taxanos (42%) (n= 132), sin embargo, la tasa de pCR fue mayor con el esquema quimioterapéutico constituido por antraciclinas y ciclofosfamida seguidas de taxanos y trastuzumab (AC- TH). Lo anterior ha sido apoyado por estudios tales como el GeparQuattro (184) el cual ha informado alcances en la pCR hasta del 31,7% con éstos agentes (184).

La afectación ganglionar también constituye otro predictor de pCR tal y como se ha descrito previamente. En éste estudio encontramos que las pacientes sin afectación ganglionar previa a la QTN tenían tasas de pCR más altas con respecto a aquellas con éste compromiso. Samiei y col. demostraron que las pacientes sin compromiso ganglionar axilar previo a la QTN tuvieron mayores probabilidades de alcanzar pCR con respecto a aquellas que si lo tenían, especialmente en los subtipos luminales HER2 positivos, HER- 2 puros y TN (180).

Finalmente, es importante mencionar que este estudio cuenta con importantes limitaciones que restringen su validez externa. En primer lugar, aunque se realizó un cálculo general de la muestra, los subgrupos diferentes subgrupos por los cuales se puede caracterizar tumoralmente la enfermedad (tipo histológico, estadio tumoral, expresión receptores, etc) cuentan con un tamaño limitado de pacientes, lo que no permite realizar comparaciones entre grupos por medio de pruebas estadísticas. Es por esta razón que este estudio descriptivo pretende solamente describir la situación presentada en tres instituciones colombianas con el fin de generar hipótesis de trabajo que permitan la creación de nuevos estudios que lleven a mejorar la efectividad del tratamiento de estas pacientes.

9. CONCLUSIÓN

En el grupo de pacientes incluidas en este estudio se observó que las aquellas que presentaron comportamiento molecular HER2 puro y TN, al igual que ausencia de compromiso ganglionar axilar y haber recibido tratamiento quimioterapéutico neoadyuvante con antraciclinas consecutivamente con taxanos y trastuzumab, tuvieron unas mayores tasas de pCR. Se espera que esta observación sea el primer paso para generar estudios que logren identificar si estas hipótesis generadas representan lo que sucede con las pacientes con cáncer de seno. De igual forma, se espera que, con los resultados de este estudio, las instituciones participantes puedan crear espacios de discusión para poder generar tratamientos cada vez más personalizados a estas pacientes que puedan generar una mayor efectividad en el mismo.

Se recomienda que los resultados de este estudio sean leídos con precaución entendiendo que este es un estudio observacional descriptivo y que solo muestra lo sucedido con tres grupos de pacientes de tres instituciones diferentes en un periodo definido de tiempo.

10. REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Steven A. Narod, Javaid Iqbal, Anthony B. Miller, Why have breast cancer mortality rates declined?, *Journal of Cancer Policy*, Volume 5, 2015, Pages 8-17.
3. Schonberg, M. A., Silliman, R. A., McCarthy, E. P., & Marcantonio, E. R. (2012). Factors noted to affect breast cancer treatment decisions of women aged 80 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(3), 538–544.
4. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Cortés A, Nuñez M, Millán E. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med (Cali)*. 2018; 49(1): 23-34.
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075.
6. <http://www.dane.gov.co>.
7. Shuai, Y., & Ma, L. (2019). Prognostic value of pathologic complete response and the alteration of breast cancer immunohistochemical biomarkers after neoadjuvant chemotherapy.
8. Montserrat Velasco Capellas*, Susana Martínez Peralta, Paula Cerdà Serdà, Anna Estival González, Manuel Fernández Bruno y Pilar Lianes Barragan. Servicio de Oncología Médica, Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, España. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2012;25(1):14-21.
9. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, Denkert C, Eiermann W, Gnant M, Harris JR, Karn T, Liedtke C, Mauri D, Rouzier R, Ruckhaeberle E, Semiglazov V, Symmans WF, Tutt A, Puztai L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508–16.
10. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2018;27(1):141–53.
11. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Kuemmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, et al. Correlation of various pathologic complete response (PCR) definition with long-term outcome and the prognostic value of PCR in various breast cancer subtypes: results from the German neoadjuvant meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 suppl):1028.
12. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: a n update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2006; 24(19):322.
13. Wang J, Buchholz TA, Middleton LP, Allred DC, Tucker SL, Kuerer HM, Esteva FJ, Hortobagyi GN, Sahin AA. Assessment of histologic features and expression of

- biomarkers in predicting pathologic response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94(12):3107–14. 7.
14. W.M. Sikov, D.S. Dizon, R. Strenger, R.D. Legare, K.P. Theall, T.A. Graves, *et al.* Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: A Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol.*, 27 (2009), pp. 4693–4700.
 15. H.R. Chang, J. Glaspy, M.A. Allison, F.C. Kass, R. Elashoff, D.U. Chung, *et al.* Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin based neoadjuvant treatment. *Cancer.*, 116 (2010), pp. 4227–4237.
 16. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IA, Koolen BB, Wessels LF, Rodenhuis S, Wesseling J. Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(1):63–71.
 17. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1275–81.
 18. Haque, W., Verma, V., Hatch, S. et al. *Breast Cancer Res Treat* (2018) 170: 559.
 19. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ: Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003;88:406–412.
 20. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF: Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006;11:868–877.
 21. Thomas A. Buchholz, Elizabeth A. Mittendorf, Kelly K. Hunt, *Surgical Considerations After Neoadjuvant Chemotherapy: Breast Conservation Therapy, JNCI Monographs, Volume 2015, Issue 51, May 2015, Pages 11–14.*
 22. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2206–2223.
 23. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Möbus V, von Minckwitz G, Loibl S, Beckmann MW, Blohmer JU, Costa SD, Decker T, Diel I, Dimpfl T, Eiermann W, Fehm T, Friese K, Jänicke F, Janni W, Jonat W, Kiechle M, Köhler U, Lück H.
 24. J, Maass N, Possinger K, Rody A, Scharl A, Schneeweiss A, Thomssen C, Wallwiener D, Welt A: 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus – opinion of a german team of experts (zurich 2013). *Breast Care (Basel)* 2013;8:221–229.
 25. Pinheiro PS, Callahan KE, Stern MC, de Vries E. Migration from Mexico to the United States: a high-speed cancer transition. *Int J Cancer.* 2018;142:477–488.
 26. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1784–1792).
 27. Press R, Carrasquillo O, Sciacca RR, Giardina EG. Racial/ethnic disparities in time to follow-up after an abnormal mammogram. *J Womens Health (Larchmt).* 2008;17:923–930.

28. Stuver SO, Zhu J, Simchowitz B, Hassett MJ, Shulman LN, Weingart SN. Identifying women at risk of delayed breast cancer diagnosis. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2011;37:568-575.
29. Ellis L, Canchola AJ, Spiegel D, Ladabaum U, Haile R, Gomez SL. Racial and ethnic disparities in cancer survival: the contribution of tumor, sociodemographic, institutional, and neighborhood characteristics. *J Clin Oncol.* 2018;36:25-33.
30. Warner ET, Tamimi RM, Hughes ME, et al. Racial and ethnic differences in breast cancer survival: mediating effect of tumor characteristics and sociodemographic and treatment factors. *J Clin Oncol.* 2015;33:2254-2261.
31. Bray F, Piñeros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Pública Méx.* 2016;58:104-17.
32. Piñeros M, Gamboa O, Hernández-Suárez G, Pardo C, Bray F. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(3):233-9.
33. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá, D.C: Instituto Nacional de Cancerología; 2015.
34. Selim J. Human development report 2015. New York, USA: United Nations Development Programme; 2015.
35. Guerrero R, Gallego AI, Becerril-Montekio V, Vásquez J. Sistema de salud de Colombia. *Salud pública Méx.* 2011; 53(Suppl 2): s144-55. 10.
36. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe al Congreso de la República 2014-2015. Sector Administrativo de Salud y Protección Social. Bogotá: D.C: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.
37. WHO (2018). Mental Health Atlas 2017. World Health Organization, Geneva.
38. AGO Breast Commission Recommendations. Diagnosis and therapy of primary and metastatic breast cancer, 2016. <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/> (accessed June 19, 2016).
39. Gerber B, Seitz E, Müller H, et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 29–37.
40. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019 Jan 22;321(3):288-300.
41. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin.* 2018 Jul;13(3):325-338.
42. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al, for the Panel Members. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–46.
43. Polley MY, Leung SC, McShane LM, et al, for the International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1897–906.
44. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, et al. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Ann Surg* 2013; 257: 609–20.
45. Schmidt M. Chemotherapy in early breast cancer: when, how and which one? *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 154–60.

46. Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1137–46.
47. *Lancet*. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150.
48. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32.
49. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26: 1280–91.
50. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1502–06.
51. Sung JS, Li J, Da Costa G, et al. Preoperative breast MRI for early-stage breast cancer: effect on surgical and long-term outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 1376–82.
52. González V, Sandelin K, Karlsson A, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg* 2014; 38: 1685–93.
53. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 208S–10.
54. Reimer T, Hartmann S, Stachs A, Gerber B. Local treatment of the axilla in early breast cancer: concepts from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-04 to the planned intergroup sentinel mamma trial. *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 87–95.
55. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 589.
56. Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2015; 102: 169–81.
57. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–18.
58. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 335–43.
59. Dengel LT, Van Zee KJ, King TA, et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 22–27.
60. Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3600–06.
61. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a

- randomised, multicentr open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10.
62. Barry M, Ho A, Morrow M. The evolving role of partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2534–40.
 63. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl Med* 2010; 362: 513–20.
 64. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1086–94.
 65. Marta GN, Macedo CR, Carvalho Hde A, Hanna SA, da Silva JL, Riera R. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiother Oncol* 2015; 114: 42–49.
 66. Van de Water W, Bastiaannet E, Scholten AN, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 786–94.
 67. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317–27.
 68. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–16.
 69. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317–27.
 70. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–16.
 71. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional nodes in breast cancer—a meta-analysis of randomized trials—an update. *Radiat Oncol* 2015; 10: 258.
 72. Brown LC, Mutter RW, Halyard MY. Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *Int J Womens Health* 2015; 7: 449–58.
 73. Franco P, Cante D, Sciacero P, Girelli G, La Porta MR, Ricardi U. Tumor bed boost integration during whole breast radiotherapy: a review of the current evidence. *Breast Care (Basel)* 2015; 10: 44–49.
 74. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al, for the EP Investigators. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6012–20.
 75. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999–2009.
 76. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–26.
 77. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al, for the International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1656–64.
 78. Wishart GC, Rakha E, Green A, et al. Inclusion of KI67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 908.

79. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v8-30.
80. Bardia A, Dixon JM. Neoadjuvant therapy for newly diagnosed hormone-positive breast cancer. In: Burstein HJ, Vora SR, editors. *UpToDate*. Waltham, MA: Wolters Kluwer; 2016.
81. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:145e151.
82. Llombart-Cussac A, Guerrero A, Galan A, Caranana V, Buch E, ~ Rodríguez-Lescure A, -et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in post- menopausal patients with ER/PgR[b] operable breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2012;14:125e131.
83. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2114:1e10.
84. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–84.
85. Pagni O, Regan MM, Walley BA, et al, for the TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–18.
86. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al, for the SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–46.
87. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al, for the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015; 26: 313–20.
88. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509–18.
89. Metzger O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al, for the BIG 1–98 Collaborative Group, International Breast Cancer Study Group. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1–98 Trial. Thirty-Fifth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 4–8, 2012: S1–1.
90. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–52.
91. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012; 30: 718–21.
92. Zdenkowski N, Green M, Boyle FM, et al, for the Australia and New Zealand Breast Cancer Trials Group. Final analysis of a randomized comparison of letrozole (Let) vs observation (Obs) as late reintroduction of adjuvant endocrine therapy (AET) for

- postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+) breast cancer (BC) after completion of prior AET: ANZBCTG 0501 (LATER). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): 514 (abstr).
93. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): LBA1 (abstr).
 94. Davies C, Pan H, Godwin J, et al, for the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–16.
 95. Land SR, Walcott FL, Liu Q, Wickerham DL, Costantino JP, Ganz PA. Symptoms and QOL as predictors of chemoprevention adherence in NRG Oncology/NSABP Trial P-1. *J Natl Cancer Inst* 2015; 108: djv365.
 96. Blok EJ, Derks MG, van der Hoeven JJ, van de Velde CJ, Kroep JR. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone-receptor positive early breast cancer: current and future evidence. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 271–76.
 97. Knauer M, Filipits M, Dubsy P. Late recurrences in early breast cancer: for whom and how long is endocrine therapy beneficial? *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 97–100.
 98. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al, for the Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055–63.
 99. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44.
 100. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 412–21.
 101. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al, for the International Breast Cancer Study Group Trial 23–01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
 102. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B- 27. *J Clin Oncol* 2003.
 103. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Pusztai L, Kuerer HM, Mittendorf EA, et al. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:932e938.
 104. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 747e756.

105. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603. *J Clin Oncol* 2015;33:
106. Downing A, Twelves C, Forman D, Lawrence G, Gilthorpe MS. Time to begin adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer patients: a retrospective observational study using latent class analysis. *Breast J* 2014; 20: 29–36.
107. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2: 322–29.
108. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44.
109. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431–39.
110. Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3197–204.
111. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase iii trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2353–60.
112. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al, for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2×2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863–72.
113. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 11–18.
114. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06–090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 NRG Oncology) comparing docetaxel + cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (TaxAC) in women with high-risk, HER2-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): 1000 (abstr).
115. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2874–80.
116. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel

- versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 77–82.
117. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al, for the CALGB Investigators. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–65.
 118. Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, Wildiers H, Brain E. Taxanes in the treatment of breast cancer: have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treat Rev* 2016; 43: 19–26.
 119. Ando M, Yamauchi H, Aogi K, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 401–09.
 120. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13–21.
 121. von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 8–12, 2015; S2–04.
 122. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: Outcomes from CALGB 40603 (Alliance). Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 8–12, 2015; S2–05.
 123. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. The TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Research* 2015;75(9 Supplement):S3-01.
 124. Von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching PA, et al, for the GBG and AGO-B Study Groups. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014; 32 (suppl): 1005 (abstr).
 125. Alba E, Chacon JJ, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006–03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 487–93.
 126. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 304–11.
 127. G. Jin, Y. Han, C. Liu, et al., Evaluation of biomarker changes after administration of various neoadjuvant chemotherapies in breast cancer, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 8 (1) (2015) 914–921.

128. Onitilo AA, Onesti JK, Single RM, Engel JM, James TA, Bowles EJA, et al. Utilization of neoadjuvant chemotherapy varies in the treatment of women with invasive breast cancer. *PLoS One* 2013;8:7e9.
129. Mougalian SS, Soulos PR, Killelea BK, Lannin DR, Abu- Khalaf MM, DiGiovanna MP, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage I to III breast cancer in the United States. *Cancer* 2015;121:2544e2552.
130. Graham PJ, Brar MS, Foster T, McCall M, Bouchard-Fortier A, Temple W, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, is practice changing? A population-based review of current surgical trends. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(10):3376-82.
131. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164e172.
132. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2: 751e760.
133. Delpech Y, Coutant C, Hsu L, Barranger E, Iwamoto T, Barcenas CH, et al. Clinical benefit from neoadjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-positive invasive ductal and lobular carcinomas. *Br J Cancer* 2013;108:285e291.
134. Loibl S, Volz C, Mau C, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:153e162.
135. Truin W, Vugts G, Roumen RMH, Maaskant-Braat AJG, Nieuwenhuijzen GAP, van der Heiden-van der Loo M, et al. Differences in response and surgical management with neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular versus ductal breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:51e57.
136. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast* 2012;21:289e295.
137. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;2001.
138. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188e194.
139. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778e785.
140. Sharma P, Kimler B, Klemp J, Ward C, Connor C, McGinness M, et al. Outcomes with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for T1-2 node negative triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33. abstract 1092.
141. Francis A, Bartlett J, Rea D, Pinder SE, Stein RC, Stobart H, et al. Viewpoint: Availability of oestrogen receptor and HER2 status for the breast multidisciplinary meeting discussion; time to get it right. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:994e998.
142. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE Guideline; 2009. CG80.

143. H.M. Kuerer, L.A. Newman, T.L. Smith, et al., Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy, *J. Clin. Oncol.* 17 (2) (1999) 460–469.
144. S.S. Mougalian, M. Hernandez, X. Lei, et al., Ten-Year Outcomes of Patients With Breast Cancer With Cytologically Confirmed Axillary Lymph Node Metastases and Pathologic Complete Response After Primary Systemic Chemotherapy, *JAMA Oncol.* 2 (4) (2016) 508–516.
145. B.T. Hennessy, G.N. Hortobagyi, R. Rouzier, et al., Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy, *J. Clin. Oncol.* 23 (36) (2005) 9304–9311.
146. A.M. Gonzalez-Angulo, S.E. McGuire, T.A. Buchholz, et al., Factor predictive of distant metastases in patients with breast cancer who have a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy, *J. Clin. Oncol.* 23 (28) (2005) 7098–7104.
147. N. Houssami, P. Macaskill, M.G. von, et al., Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy, *Eur. J. Cancer* 48 (18) (2012) 3342–3354.
148. K. Wu, Q. Yang, Y. Liu, et al., Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy, *World J. Surg. Oncol.* 12 (2014) 95.
149. H. Bonnefoi, S. Litière, M. Piccart, et al., Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial, *Ann. Oncol.* 25 (6) (2014) 1128–1136.
150. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997 Jul;15(7):2483-93.
151. W.F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis, et al., Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy, *J. Clin. Oncol.* 25 (28) (2007) 4414–4422.
152. Woods R, Yerushalmi R, P.M. Ravdin, et al., Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential, *Lancet Oncol.* 11 (2) (2010) 174–183.
153. E. Alba, A. Lluch, N. Ribelles, et al., High proliferation predicts pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in early breast Cancer, *Oncologist* 21 (6) (2016) 778.
154. D. Balmativola, C. Marchiò, M. Maule, et al., Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study, *Breast Cancer Res. Treat.* 148 (3) (2014) 511–523.
155. B. Ács, V. Zámbo, L. Vízkeleti, et al., Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy, *Diagn. Pathol.* 12 (1) (2017) 20.
156. Q.X. Tan, Q.H. Qin, W.P. Yang, et al., Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 7 (10) (2014) 6862–6870.

157. T. Yoshioka, M. Hosoda, M. Yamamoto, et al., Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, *Breast Cancer* 22 (2) (2015) 185–191.
158. P.A. Fasching, K. Heusinger, L. Haeberle, et al., Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment, *BMC Cancer* 11 (2011) 486.
159. A. Sheri, I.E. Smith, S.R. Johnston, et al., Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy, *Ann. Oncol.* 26 (1) (2015) 75–80.
160. E. Montagna, V. Bagnardi, G. Viale, et al., Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy, *Ann. Oncol.* 26 (2) (2015) 307–313.
161. M.G. von, W.D. Schmitt, S. Loibl, et al., Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer, *Clin. Cancer Res.* 19 (16) (2013) 4521–4531.
162. S. van de Ven, V.T. Smit, T.J. Dekker, J.W. Nortier, J.R. Kroep, Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, *Cancer Treat. Rev.* 37 (6) (2011) 422–430.
163. Z. Xian, A.K. Quinones, G. Tozbikian, et al., Breast cancer biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy: does repeat testing impact therapeutic management, *Hum. Pathol.* 62 (2017) 215–221.
164. X. Jin, Y.Z. Jiang, S. Chen, et al., Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a prospective observational study, *Oncotarget* 6 (11) (2015) 9600–9611.
165. W.K. Ge, B. Yang, W.S. Zuo, et al., Evaluation of hormone receptor, human epidermal growth factor receptor-2 and Ki-67 with core needle biopsy and neoadjuvant chemotherapy effects in breast cancer patients, *Thorac. Cancer* 6 (1) (2015) 64–69.
166. O. Tacca, F. Penault-Llorca, C. Abrial, et al., Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy, *Oncologist*. 12 (6) (2007) 636–643.
167. N. Parinyanitikul, X. Lei, M. Chavez-MacGregor, et al., Receptor status change from primary to residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and analysis of survival outcomes, *Clin. Breast Cancer* 15 (2) (2015) 153–160.
168. Q.X. Tan, Q.H. Qin, W.P. Yang, et al., Prognostic value of hormone receptor status conversion following neoadjuvant chemotherapy in a series of operable breast cancer patients, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 7 (7) (2014) 4086–4094.
169. J. Hurley, P. Doliny, I. Reis, et al., Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer, *J. Clin. Oncol.* 24 (12) (2006) 1831–1838.
170. H. Neubauer, C. Gall, U. Vogel, et al., Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST), *Anticancer Res.* 28 (3B) (2008) 1797–1804.
171. F.M.A. Koike, H. Brentani, D.M. Carraro, et al., Gene expression profile of residual breast cancer after doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy, *Oncol. Rep.* 22 (4) (2009) 805–813.
172. P. Li, T. Liu, Y. Wang, et al., Influence of neoadjuvant chemotherapy on HER2/neu status in invasive breast cancer, *Clin. Breast Cancer* 13 (1) (2013) 53–60.

173. N. Hariri, A.A. Roma, F. Hasteh, et al., Phenotypic alterations in breast cancer associated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison with baseline rates of change, *Ann. Diagn. Pathol.* 31 (2017) 14–19.
174. D.P. Rose, T.E. Davis, et al., Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients, *Cancer Res.* 40 (11) (1980) 4043–4047.
175. M. Arnedos, A. Nerurkar, P. Osin, et al., Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC), *Ann. Oncol.* 20 (12) (2009) 1948–1952.
176. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol.* 2003;157(10):940–3.
177. Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:88–104.
178. 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;30:1796–1804
179. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164–172.
180. O. Prat A, Bianchini G, Thomas M, et al. Researchbased PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* 2014;20(2):511–21.
181. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:Suppl: LBA1003.
182. Van Nes JG, Putter H, Julien JP, Tubiana-Hulin M, van de Vijver M, Bogaerts J, de Vos M, van de Velde CJ; Cooperating Investigators of the EORTC. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 May;115(1):101-13.
183. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018 Jan;27(1):95-120.
184. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Kühn T, du Bois A, Blohmer JU, Thomssen C, Dan Costa S, Jackisch C, Kaufmann M, Mehta K, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 20;28(12):2024-31.
185. Mamounas EP. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Williston Park).* 1997 Jun;11(6 Suppl 6):37-40. PMID: 9213327.

11. ANEXOS

Anexo 1. Tabla Operacional de Variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Edad en años al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Razón	Años
Estado menopáusico	Cese permanente de la menstruación 12 durante 12 meses sin causa patológica aparente	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de menopausia
Talla	Estatura en cms de una persona medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Cuantitativa continua	Razón	Centímetros
Peso	Fuerza en kg con que la tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad	Cuantitativa continua	Razón	Kilogramos
Índice de masa corporal	Medida en kgs/m ² de asociación entre el peso y talla	Cuantitativa continua	Razón	Kg/ m ²
Raza	Etnia a la que pertenece la paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	Nominal	Tipo de raza
Estado de paridad	Número de partos al	Cuantitativa discreta	Razón	Número de partos

	momento del diagnóstico			
Comorbilidades	Enfermedades previas de la paciente	Cualitativa nominal	Nominal	Diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica y obesidad
Historia de tabaquismo	Presencia de historia personal de tabaquismo	Cuantitativa discreta	Razón	Índice paquete- año
Tipo histológico (Según la clasificación OMS)	Diagnóstico histopatológico del cáncer de mama (Ductal, Lobulillar, Otro)	Cualitativa nominal	Nominal	Tipo histopatológico de cáncer de mama
Estadío tumoral (Según el AJCC en su 8va edición)	Tamaño y compromiso ganglionar o metastásico al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	Estadío TNM
Estado del gen HER2	Estado de expresión de HER-2 establecido por inmunohistoquímica como marcador de riesgo de cáncer de mama	Cualitativa nominal	Nominal	Negativo (0 o +), equívoco (++) o positivo (+++)
Índice Ki67	Estado de expresión del Ki67 como marcador de riesgo de cáncer de mama	Cualitativa nominal	Nominal	<15% Bajo riesgo y >15% Alto riesgo

Estado del ER	Estado de expresión del receptor de estrógenos establecido por inmunohistoquímica como marcador de riesgo de cáncer de mama	Cualitativa nominal	Nominal	Positivo (>10% de células teñidas) o negativo (<1% de células teñidas)
Estado del PR	Estado de expresión del receptor de progesterona establecido por inmunohistoquímica como marcador de riesgo de cáncer de mama	Cualitativa nominal	Nominal	Positivo (>10% de células teñidas) o negativo (<1% de células teñidas)
Número de historia clínica	Código de identificación de la historia clínica electrónica	Cuantitativa discreta	Razón	Número de historia clínica
Centros de obtención de datos	Base de datos de los diferentes centros asistenciales de alta complejidad al momento del estudio	Cualitativa nominal	Nominal	Hematooncologías asociados, Hospital Militar Central y Fundación Cardioinfantil
Alcance de pCR	Ausencia de cáncer invasivo residual en la evaluación de hematoxilina-eosina de la pieza de mama resecada completa y todos los ganglios linfáticos regionales muestreados,	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de cáncer residual en la pieza quirúrgica

	después de completar la quimioterapia neoadyuvante			
Esquema quimioterapéutico neoadyuvante empleado	Tipo de esquema quimioterapéutico o adyuvante empleado bajo el cual fue tratado la paciente	Cualitativa nominal	Nominal	Tipo de protocolo
Fecha de aplicación de ciclo No.1 de doxorubicina	Fecha en la cual la paciente recibe el primer ciclo de quimioterapia con doxorubicina	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.2 de doxorubicina	Fecha en la cual la paciente recibe el segundo ciclo de quimioterapia con doxorubicina	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.3 de doxorubicina	Fecha en la cual la paciente recibe el tercer ciclo de quimioterapia con doxorubicina	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.4 de doxorubicina	Fecha en la cual la paciente recibe el cuarto ciclo de quimioterapia con doxorubicina	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.1 de ciclofosfamida	Fecha en la cual la paciente recibe el primer ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día

Fecha de aplicación de ciclo No.2 de ciclofosfamida	Fecha en la cual la paciente recibe el segundo ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.3 de ciclofosfamida	Fecha en la cual la paciente recibe el tercer ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.4 de ciclofosfamida	Fecha en la cual la paciente recibe el cuarto ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.1 de paclitaxel	Fecha en la cual la paciente recibe el primer ciclo de quimioterapia con paclitaxel	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.2 de paclitaxel	Fecha en la cual la paciente recibe el segundo ciclo de quimioterapia con paclitaxel	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.3 de paclitaxel	Fecha en la cual la paciente recibe el tercer ciclo de quimioterapia con paclitaxel	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día
Fecha de aplicación de ciclo No.4 de paclitaxel	Fecha en la cual la paciente recibe el cuarto ciclo de quimioterapia con paclitaxel	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día

Dosis de aplicación de ciclo No.1 de doxorubicina	Dosis que recibe la paciente el primer ciclo de quimioterapia con doxorubicina	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.2 de doxorubicina	Dosis que recibe la paciente el segundo ciclo de quimioterapia con doxorubicina	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.3 de doxorubicina	Dosis que recibe la paciente el tercer ciclo de quimioterapia con doxorubicina	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.4 de doxorubicina	Dosis que recibe la paciente el cuarto ciclo de quimioterapia con doxorubicina	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.1 de ciclofosfamida	Dosis que recibe la paciente el primer ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.2 de ciclofosfamida	Dosis que recibe la paciente el segundo ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.3 de ciclofosfamida	Dosis que recibe la paciente el tercer ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²

Dosis de aplicación de ciclo No.4 de ciclofosfamida	Dosis que recibe la paciente el cuarto ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.1 de paclitaxel	Dosis que recibe la paciente el primer ciclo de quimioterapia con paclitaxel	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.2 de paclitaxel	Dosis que recibe la paciente el segundo ciclo de quimioterapia con paclitaxel	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.3 de paclitaxel	Dosis que recibe la paciente el cuarto ciclo de quimioterapia con paclitaxel	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Dosis de aplicación de ciclo No.4 de paclitaxel	Dosis que recibe la paciente el primer ciclo de quimioterapia con paclitaxel	Cuantitativa continua	Razón	Dosis en mg/m ²
Intervención quirúrgica	Tipo de intervención quirúrgica a la que finalmente fue llevada la paciente	Cualitativa nominal	Nominal	Mastectomía o cirugía conservadora
Fecha de cirugía	Fecha en la cual la paciente es intervenida quirúrgicamente luego de haber recibido quimioterapia neoadyuvante	Cuantitativa continua	Intervalo	Número del año, nombre del mes y día