

SESIONES CIENTÍFICAS

Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (QTN) según subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama

Eduardo Alvarado Arichuluaga,*
Alfonso Benítez Gil,* Luciano
Mignini,* Lisandro Benítez Gil,*
Gonzalo Tabares,** Victoria
Moretto,** Alejandro Álvarez
Gardiol,* Cristian Micheri,*
Francisco Soberbio,**
Juan Pedro Begue****

Resumen

Objetivo

Evaluar respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (QTN) mediante tasa de *respuesta patológica completa* (pCR) según subtipo molecular en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Localmente Avanzado.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo de 120 pacientes con cáncer de mama Estadios II y III que fueron sometidas a distintos esquemas de QTN. Se tomaron las que lograron pCR (ypTo ypNo, ypTo/is ypNo) y se calculó la tasa de presentación según subtipo molecular basado en Inmunohistoquímica (IHQ).

Resultados

De 120 pacientes, 29 (24,17%) presentaron pCR (ypTo ypNo, ypTo/is ypNo). Expresadas como tasa de pCR en cada subtipo molecular encontramos: HER2: 13 casos en total, pCR en 7 (53,84%); Triple Negativo: 20 casos en total, pCR en 8 (40%); Luminal B/HER+: 25 casos en total, pCR en 8 (32%); Luminal B: 20 casos en total, pCR en 3 (15%); Luminal A: 42 casos en total, pCR en 3 (7,14%).

Trabajo final del Curso Bienal para Acreditación en Mastología, Escuela Argentina de Mastología, marzo de 2016.

*Centro de Mastología de Rosario (CEMA), Rosario, Santa Fe, Argentina.

** Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

***Hospital Guillermo Rawson, San Juan, Argentina.

****Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, Argentina.

Correo electrónico de contacto: edualvarado78@gmail.com

Conclusiones

Cuando se realiza QTN, la tasa de *pCR* se presenta en mayor porcentaje en los tumores con sobreexpresión del HER2 y en el subtipo molecular Triple Negativo.

Palabras clave

CÁNCER DE MAMA. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. TASA DE *pCR*. SUBTIPOS MOLECULARES.

Summary

Objective

Evaluate response to neoadjuvant chemotherapy using *pCR* rate as molecular subtype in patients diagnosed with locally advanced breast cancer.

Materials and method

A retrospective study of 120 patients with breast cancer Stages II and III who were subjected to neoadjuvant chemotherapy; it were taken those which achieved *pCR* (*ypTo ypNo*, *ypTo/is ypNo*) and the rate is calculated by presentation of each molecular subtype based on Immunohistochemistry.

Results

Of 120 patients, 29 (24,17%) had *pCR* (*ypTo ypNo*, *ypTo/is ypNo*). Expressed as *pCR* rate in each molecular subtype, it found: HER2: 13 cases in total, *pCR* in 7 (53,84%); Triple Negative: 20 cases in total, *pCR* in 8 (40%); Luminal B/HER2+: 25 cases in total, *pCR* in 8 (32%); Luminal B: 20 cases in total, *pCR* in 3 (15%); Luminal A: 42 cases in total, *pCR* in 3 (7,14%).

Conclusions

When QTN is performed, the *pCR* rate comes in higher percentage in tumors with overexpression of HER2 and molecular subtype Triple Negative.

Key words

BREAST CANCER. NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY. *pCR* RATE. MOLECULAR SUBTYPES.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la quimioterapia neoadyuvante (QTN) se ha convertido en el estándar para el tratamiento del Cáncer de Mama Localmente Avanzado, sea o no técnicamente operable.¹ En 2008, los resultados del *NSABP B-18* no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global comparando pacientes que realizaron adyuvancia con otras que realizaron QTN. Sin embargo, hubo una tendencia a favor de quimioterapia preoperatoria para sobrevida libre de enfermedad o *Disease Free Survival (DFS)* y sobrevida global u *Overall Survival (OS)* en mujeres menores de 50 años. La DFS –definida como ausencia de eventos por 5 años– también demostró una fuerte tendencia a favor del grupo que realizó QTN.² Tanto en el *B-18* como en el *B-27*, pacientes que lograron una *respuesta patológica completa (pCR)* tuvieron una DFS y una OS significativamente superiores en comparación con pacientes que no la habían presentado.² Esta evidencia alentó el estudio para la individualización de factores que pudieran favorecer la presentación de *pCR* y para la determinación de la relación entre *pCR* y pronóstico a largo plazo.

La QTN siguió utilizándose con el fin de reducir el tamaño tumoral y convertir una mastectomía en una cirugía conservadora, disminuyendo la cantidad de ganglios axilares comprometidos y evitando la necesidad de linfadenectomía axilar, al posibilitar realizar, en su lugar, la disección del ganglio centinela, permitiendo así objetivar la respuesta patológica que, en caso de ser completa (*pCR*), sería un marcador de mejor pronóstico.¹ La respuesta completa a la quimioterapia, a nivel anatomopatológico, guarda una estrecha relación con las tasas de DFS y OS: es mejor el pronóstico de las pacientes que alcanzan *pCR*.^{1, 3, 4, 5} Dicha relación puede objetivarse más claramente en los subtipos moleculares de mayor agresividad.^{1, 3, 5} Aunque esta información no pudo ser validada en metaanálisis⁶ posteriores que intentaron validar a la *pCR* como marcador predictor del pronóstico en cuanto a DFS y OS, los beneficios a largo plazo de las pacientes que logran *pCR* según los subtipos moleculares de cáncer de mama es un tema que se encuentra actualmente en estudio. De todos modos, no hay dudas de que la remisión patológica en el tumor primario podría ser un reflejo de la respuesta de las posibles micrometástasis a distancia. Actualmente, muchos expertos proponen a la respuesta patológica a la QTN, tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares, como un referente válido para la aprobación de fármacos en cáncer de mama, dada la excelente correlación con la evolución a largo plazo.⁴

Por la importancia del concepto de *pCR*, diferentes autores han desarrollado múltiples definiciones y clasificaciones de respuesta anatomopatológica.⁷ Todas ellas tienen en cuenta, entre otras variables: el tamaño

tumoral; la presencia de carcinoma *in situ* remanente; la cantidad de celularidad residual; la apariencia histológica y el grado; y la respuesta ganglionar. Todas estas características se relacionan con el efecto de la quimioterapia.⁷

En el Apéndice 1 (Sistemas de clasificación de la respuesta patológica), se enumeran diversas clasificaciones publicadas para evaluar la respuesta patológica a la QTN.^{5,7} Cabe señalar que existe una gran variabilidad en la interpretación, la aplicación y el significado de cada una de ellas. Esta gran diversidad de definiciones de *pCR* hace dificultosa su correcta aplicación.⁷ En un metaanálisis publicado en 2012,⁵ los autores concluyeron que la *pCR*, definida como en la clasificación *ypTo ypNo* (sin signos de enfermedad invasora o no invasora en mama o ganglios), se asociaba a un pronóstico favorable en una alta probabilidad y que los remanentes aceptados en otras clasificaciones estaban asociados con un incremento de la recaída, razón por la cual no deberían ser considerados como *pCR*. Sin embargo, otro metaanálisis publicado recientemente⁶ llegó a la conclusión de que los pacientes que tuvieron *pCR* definida como *ypTo ypNo* o *ypTo/is ypNo* (sin enfermedad invasora residual en mama o ganglios; o puede haber remanente de enfermedad *in situ* en mama) lograron similar mejoría en cuanto a supervivencia ya que la presencia o ausencia de Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) no afectó los marcadores a largo plazo.

La respuesta a la QTN puede variar de acuerdo con la biología molecular de los tumores.^{1,3,5,6} En los últimos años, los descubrimientos en cuanto a biología molecular nos permitieron sumarle a la clasificación anatomopatológica del cáncer de mama una nueva clasificación basada en criterios moleculares.^{3,8} Los estudios de expresión génica identificaron nuevos subtipos. Perou *et al.* y Sorlie *et al.*⁸ estudiaron la diversidad biológica del cáncer de mama mediante la identificación de subtipos intrínsecos por medio de patrones de expresión génica usando DNA *microarrays*. Se reconocieron cinco subtipos: Luminal A, Luminal B, Normal, Basal y HER2+.⁸

La aplicación de expresión génica en la práctica clínica es muy limitada por razones técnicas y económicas.³ Sin embargo, los marcadores utilizados en IHQ pueden ser usados como sustitutos del DNA *microarrays* para determinar los subtipos moleculares para cáncer de mama, dando una buena aproximación de la información clínica más relevante. Es así como, utilizando 4 marcadores –Receptores Hormonales de Estrógeno, Receptores Hormonales de Progesterona, HER2 y Ki67–, se puede aproximar de forma efectiva a la clasificación de subtipos moleculares: Luminal A (RE+ y/o RP+, HER2-, Ki67 bajo); Luminal B (RE+ y/o RP+/-, HER2-, Ki67 alto o RE+ y/o RP+/-, HER2+); HER2 enriquecido (RE-, RP-, HER2+) y Triple Negativo (RE-, RP-, HER2-).^{1,5,9}

El Ki67 es un marcador de proliferación celular que, en los últimos años, fue aprobado para uso clínico convirtiéndose en un aliado para una subclasificación más precisa. Su valor de corte es controversial, pero los últimos consensos recomiendan utilizar $> 0 = a 20$ para considerarlo alto.¹⁰ En su ausencia, se ha utilizado, en estudios de referencia,⁵ el grado histológico tumoral como marcador indirecto de proliferación celular.

Correlación entre PCR y supervivencia en diferentes subtipos moleculares

Existe evidencia^{1, 3, 5} de una fuerte asociación entre los distintos subtipos moleculares y la posibilidad de lograr una *pCR*. Determinar el subtipo molecular del tumor, o su aproximación por *IHQ*, revela el diferente comportamiento de cada subtipo en respuesta a la *QTN*. En general, una biología tumoral más agresiva se asocia con una mayor frecuencia de *pCR* y mejoría del pronóstico en este subgrupo de pacientes^{1, 3, 5, 6}. Tumores con subtipos más favorables presentan menos frecuentemente *pCR* con *QTN*.¹¹ Se considera que *pCR* es un marcador pronóstico en tumores HER2 positivos con Receptores Hormonales negativos, en los Triple Negativos (TNBC) y en los tumores Luminales B/HER2 negativos, pero no en los tumores Luminales B/HER2 positivos (quizás debido al uso de trastuzumab)⁵ ni en los Luminales A.^{1, 5}

El impacto en sobrevida global de las pacientes con o sin *pCR* es menos pronunciado en los tumores con Receptores Hormonales positivos¹ y en particular en los Luminales A.³ Estos últimos, considerados en general de buen pronóstico, presentan una menor frecuencia de *pCR*; pero el riesgo de recaída, en este subtipo molecular, es similar tanto en las pacientes que hayan presentado *pCR* como en las que no la presentaron.³

Quimioterapia neoadyuvante y valoración ganglionar

Adicionalmente al efecto en el tumor primario, la *QTN* tiene impacto disminuyendo la estadificación axilar o erradicando la enfermedad en los ganglios axilares. La anatomía patológica negativa de los ganglios axilares luego de *QTN* es un predictor pronóstico de valor.^{11, 12} La relación entre los subtipos moleculares basados en *IHQ* y la quimiosensibilidad cuando se expresa como *pCR*, tanto a nivel tumoral como a nivel axilar, es una cuestión de interés para mejorar los criterios de selección de las pacientes candidatas a *QTN*.³

OBJETIVO

El propósito del presente estudio fue evaluar la respuesta a la *QTN* mediante la tasa de *pCR* según subtipo molecular en pacientes con diagnós-

tico de Cáncer de Mama Localmente Avanzado tratadas en el Centro de Mastología de Rosario (CEMA) desde enero de 2003 hasta enero de 2016.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional de tipo retrospectivo, descriptivo y transversal de pacientes tratadas con QTN en el Centro de Mastología de Rosario (CEMA) desde enero de 2003 hasta enero de 2016. Los tumores fueron estudiados, previamente a la realización del esquema quimioterápico, mediante punción histológica bajo guía ecográfica (en su gran mayoría) o biopsia incisional, y en los casos en los que se realizó confirmación ganglionar cuando fueron clínica y ecográficamente sospechosos, mediante punción citológica o histológica bajo guía ecográfica. Se realizó estudio anatomopatológico en diferentes instituciones, en todos los casos, con fijación en parafina y coloración con hematoxilina-eosina para determinar tipo histológico.

Los tumores mamarios fueron divididos en 5 grupos según clasificación molecular basada en Inmunohistoquímica (IHQ):

1. Luminal A: Receptores de Estrógeno positivo, Receptores de Progesterona positivo, HER2 negativo, Ki67 bajo o Grado Histológico 1 o 2.
2. Luminal B: Receptores de Estrógeno positivo, Receptores de Progesterona positivo, HER2 negativo, Ki67 alto o Grado Histológico 3; o bien Receptores de Estrógeno positivo, Receptores de Progesterona negativo, HER2 negativo.
3. Luminal B/HER2+: Receptores de Estrógeno positivo, Receptores de Progesterona positivo o negativo, HER2 positivo.
4. HER2: Receptores de Estrógeno y Progesterona negativos, HER2 positivo.
5. Triple Negativo (TNBC): Receptores de Estrógeno y Progesterona negativos, HER2 negativo.

Se consideró positivo al valor de Receptores de Estrógeno cuando su expresión fue igual o mayor al 1%. Se consideró positivo al valor de Receptores de Progesterona cuando su expresión fue igual o mayor al 20% y negativo por debajo de dicho valor.

Se consideró con valor de HER2 positivo a los que expresaron score 3 en el estudio realizado por IHQ y a los que expresaron score 2 que posteriormente fueron confirmados como positivos por estudio FISH (Fluorescence *In Situ* Hybridization). Se consideró al valor de HER2 como negativo cuando expresaron score 0 y 1 realizado por IHQ, o a los que expresaron score 2 y posteriormente fueron confirmados como negativos por estudio FISH.

Se tomó en cuenta el valor del Ki67 para la presente clasificación molecular solamente en las pacientes en las cuales hubiese sido cuantificado, ya que no fue realizado en la totalidad de la muestra. Se consideró alto cuando su valor fue mayor o igual al 20%¹⁰ y bajo cuando su valor fue menor. En su lugar, en los tumores luminales en los cuales no se contó con dicho dato, se tomó en cuenta el Grado Histológico del tumor considerándose alto al Grado 3 y bajo a los Grados 1 y 2.⁵

Se realizó la evaluación de la respuesta a la QTN mediante el análisis del resultado del estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas. Se consideró como *respuesta patológica completa (pCR)* a los casos cuyo informe de Anatomía Patológica cumpliera con los requisitos de la clasificación *ypTo ypNo* o *ypTo/is ypNo*.⁶ (Apéndice 1)

RESULTADOS

De un total de 131 pacientes que realizaron QTN, 11 fueron descartadas del estudio por falta de datos; por lo tanto, se analizaron 120. En el Apéndice 2 se resumen las características de las pacientes incluidas. Las edades de presentación fueron entre 25 y 74 años, con un promedio de 48 años. Se realizó estadificación por sistema TNM según presentación clínica previa a QTN: todas las pacientes incluidas correspondieron a los Estadios II y III del TNMc.¹³ El Tamaño Tumoral (T) promedio fue de 5,07 cm. El 65% de las pacientes incluidas presentaban diagnóstico de Carcinoma Ductal Infiltrante (N.O.S.), el 22,5% de Carcinoma Lobulillar Infiltrante y el 4,17% de Ducto-lobulillar. De acuerdo con el estudio por IHQ de la biopsia histológica tomada por punción o biopsia incisional, la mayoría de las pacientes presentaron tumores de tipo Luminal A (35%) y Luminal B (16,7%). El resto de los tumores fueron: Luminal B/HER2+ 25 casos (20,83%), Triple Negativo 20 casos (16,7%) y HER2+ 13 casos (10,83%). (Tabla I)

La mayoría de las pacientes incluidas (76,67%) realizó esquemas de tratamiento con antraciclina y taxanos (Apéndice 2). Solo el 28,95% de las pacientes HER2 positivas realizaron trastuzumab (TZM) como parte de la QTN.

Se estudió un total de 122 cánceres de mama en 120 pacientes, ya que hubo dos casos de presentación bilateral sincrónica cuya respuesta fue evaluada tomando en cuenta el tamaño tumoral y/o la estadificación ganglionar del lado que se presentó con mayor afección clínica. Se verificó *pCR (ypTo ypNo, ypTo/is ypNo)* en 29 oportunidades (tasa de *pCR* 24,17%). (Tabla I)

Tabla I. Pacientes con *pCR* de acuerdo con el subtipo molecular

Subtipo Molecular	Número de pacientes n (%)	Pacientes con <i>pCR</i> ¹ n (%)
Luminal A	42 (35)	3 (7,1)
Luminal B	20 (16,7)	3 (15)
Luminal B /HER2+	25 (20,8)	8 (32)*
HER2 +	13 (10,8)	7 (53,8)*
Triple Negativo	20 (16,7)	8 (40)*
Total	120 (100)	29 (24,2)

* p < 0,05

La significación estadística comparativa puede verse en el Apéndice 3.1.

Las pacientes con *pCR* presentaron un promedio de edad de 43 años.

Al evaluar solo la respuesta a la QTN en mama de acuerdo con la clasificación de Sinn (Apéndice 1), encontramos los siguientes resultados:

RS4 (no se detectan células tumorales viables en mama) en 26 casos (21,67%).

RS3 (solo focos no invasivos residuales) en 8 casos (6,67%).

RS2 (foco infiltrante mínimo de 5 mm o menor) en 11 casos (9,17%).

RS1 (resorción y esclerosis tumoral) en 70 casos (58,33%).

RS0 (no efecto) en 5 casos (4,16%).

En la Tabla II se muestra la evaluación de la respuesta en mama de acuerdo con esta clasificación de Sinn expresada según subtipos moleculares. (Tabla II)

Tabla II. Evaluación de respuesta en mama de acuerdo con la clasificación de Sinn según subtipos moleculares

Subtipo molecular	RS0 n/N (%)	RS1 n/N (%)	RS2 n/N (%)	RS3 n/N (%)	RS4 n/N (%)
Luminal A	1/5 (20)	34/70 (48,57)	3/11 (27,27)	1/8 (12,5)	3/26 (11,5)
Luminal B	1/5 (20)	14/70 (20)	2/11 (18,18)	1/8 (12,5)	2/26 (7,69)
Luminal B/HER2+	1/5 (20)	11/70 (15,71)	3/11 (27,27)	1/8 (12,5)	9/26 (34,61)
Her2	0/5 (0)	3/70 (4,28)	2/11 (18,18)	5/8 (62,5)	3/26 (11,54)
Triple Negativo	2/5 (40)	8/70 (11,3)	1/11 (9,09)	0/8 (0)	9/26 (34,61)
% del Total	4,2% (5/120)	58,3% (70/120)	9,2% (11/120)	6,7% (8/120)	21,7% (26/120)

Con respecto al efecto de la QTN evaluada exclusivamente en axila, encontramos: axila negativa (A-) (*ypNo*) post QTN [evaluadas por Ganglio Centinela (GC) y/o Disección Axilar Selectiva (DAS)] en 74 oportunidades (61,67%); y axila Positiva (A+) (*ypN1*, *ypN2* o *ypN3*) post QTN en 46 oportunidades (38,33%). La técnica de GC post QTN fue realizada en 97 oportunidades (80,83%). Hubo 8 casos de GC falso negativo (8,25%). (Tabla III)

Tabla III. Respuesta axilar según subtipos moleculares

Subtipo molecular	Número de pacientes n (%)	Pacientes con axila positiva previa n	Pacientes con axila negativa post QTN n (%)	Pacientes que negativizaron la axila post QTN (<i>ypN</i>) n (%)
Luminal A	42 (35)	17	22/42 (52,38%)	8/17 (47,06)
Luminal B	20 (16,7)	11	12/20 (60%)	6/11 (54,54)
Luminal B /HER2+	25 (20,8)	17	17/25 (68%)	11/17 (64,70)
HER2 +	13 (10,8)	10	8/13 (61,53%)	8/10 (80)*
Triple Negativo	20 (16,7)	7	15/20 (75%)	6/7 (85,71)*
Total	120 (100)	62	74/120 (61,67%)	39/62 (62,9%)

* $p > 0,1$

La significación estadística comparativa axilar puede verse en el Apéndice 3.2.

DISCUSIÓN

En la muestra estudiada se evidencia una diferente respuesta a la QTN en los distintos subtipos moleculares. Encontramos que la tasa de *pCR*, con respecto al total de casos de cada subtipo molecular, es mayor en los tumores que sobreexpresan la proteína de membrana HER2 (incluyendo a los Luminal B/HER2+ y a los HER2 puros) y en los Triple Negativos, resultados con valor estadístico significativo.

En el análisis de la respuesta a la QTN exclusivamente en la mama, se ve reforzada la idea de que los tumores con mayor respuesta suelen coincidir con los subtipos de mayor agresividad (Triple Negativo y HER2). Pero también podemos observar la baja frecuencia de tumores no respondedores (RS0) a la terapia sistémica y objetivar que todos los subtipos moleculares presentan, en mayor o menor medida, alguna respuesta en cuanto a la disminución de la estadificación tumoral.

Al analizar las intervenciones quirúrgicas realizadas, podemos observar que la mayoría de la muestra pudo ser tratada con cirugía conservadora (CC). Este alto porcentaje puede deberse, en parte, a la quimiosensibilidad tumoral, pero también a variables que no fueron analizadas en el presente estudio, tales como: relación entre el tamaño de la mama y el tamaño tumoral; tasa de multicentricidad tumoral; pacientes portadoras de mutaciones genéticas BCRA 1 y 2; deseo de la paciente; criterio del médico tratante, entre otras. Podemos decir, entonces, que la indicación quirúrgica de cada caso no siempre es directamente proporcional a la quimiosensibilidad tumoral como variable independiente, pero la disminución del tamaño tumoral post QTN en la mama permite mejores posibilidades quirúrgicas en todos los subtipos moleculares.

En el análisis de la quimiosensibilidad a nivel de la estadificación axilar previa y post QTN, observamos una presentación clínica positiva axilar (Ac+) previa en más de la mitad de la muestra. La mayoría se presentó como negativa luego del tratamiento, aunque sin lograr valor estadístico significativo.

Aunque la cantidad de pacientes de la muestra es pequeña, igualmente pudieron sacarse algunos datos de valor estadístico significativo. Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, lo cual hace que el análisis posterior pueda encontrar sesgos inherentes al método. Las pacientes reclutadas para el estudio realizaron su tratamiento en diferentes años, con diferentes profesionales y en distintos centros especializados en cada etapa (Mastología, Anatomía Patológica, Oncología Clínica) con lo cual tanto los datos recogidos como las terapéuticas utilizadas pueden haber tenido diferencias inherentes a la época, a la institución y al criterio de cada especialista tratante.

Las pacientes fueron sometidas a diferentes esquemas de quimioterapia y a distinto número de ciclos. Esto puede haber influenciado en la frecuencia de aparición de *pCR* en la muestra. La utilización de trastuzumab en neoadyuvancia para los tumores HER2 positivos fue aprobada en el transcurso del estudio, por lo cual se utilizó solo en un porcentaje de la muestra.

Cuando la evaluación de la afección ganglionar se realizó mediante técnica de GC, en la gran mayoría de las pacientes, fue practicada luego de la QTN, lo cual hace que su valor sea más limitado.

El Ki67 fue utilizado como marcador de proliferación celular solo en un porcentaje de la muestra debido a que comenzó a utilizarse en la práctica clínica cotidiana en el transcurso del presente estudio. En su lugar, en los casos de tumores luminales en que no hubiese sido cuantificado, se tomó al Grado Histológico. Esto podría implicar una menor especificidad en cuanto al análisis de proliferación celular de las muestras.

La definición de *pCR* utilizada en los metaanálisis consultados^{5, 6} es distinta. Esta situación hace que los resultados sean difíciles de comparar de forma precisa.

Ya en 2008, los resultados del NSABP B-18² no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes que realizaron QTN en comparación con las que hicieron tratamiento sistémico adyuvante (QTA). Sin embargo, los esfuerzos posteriores de los investigadores se enfocaron en encontrar marcadores pronóstico más precisos, ya que el estudio mostró una tendencia en favor a quimioterapia preoperatoria para DFS y OS. Esta tendencia pudo evidenciarse claramente en mujeres menores de 50 años, situación que parece estar en concordancia con la edad promedio de presentación de *pCR* de nuestra muestra que fue de 43 años.

La DFS –definida como ausencia de eventos oncológicos por 5 años– también demostró una fuerte tendencia a favor del grupo que realizó QTN. Esta conclusión hizo que se siguiera en la idea de seleccionar pacientes que tuvieran factores de riesgo cuantificables para recaída para diferenciar candidatas más adecuadas para el uso de terapia preoperatoria.

Tanto en el B-18 como en el B-27,² pacientes que lograron una *pCR* tuvieron una significativamente superior sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en comparación con pacientes que no la lograron. Extrapolando esta situación a nuestro análisis, podemos decir que la clasificación molecular tumoral podría colaborar en la selección de pacientes candidatas a obtener mayor beneficio con QTN, aunque esta relación todavía no parece ser precisamente predecible con los métodos de evaluación actuales.

En el presente estudio parece confirmarse la actual evidencia^{1,3,5} de una fuerte asociación entre los distintos subtipos moleculares y la posibilidad de lograr una *pCR*. En el estudio publicado en 2012¹ se concluye que aproximadamente un 19% (1 de cada 5) de pacientes que realicen QTN lograrán una *pCR*.⁵ Este porcentaje es levemente inferior al 24,17% encontrado en nuestra presentación (casi 1 de cada 4), lo cual puede deberse a que la definición de *pCR* utilizada en el citado estudio fue *ypTo ypNo* a diferencia de la *ypTo/is ypNo* usada en nuestra muestra. Los porcentajes de la presentación de *pCR* en el ya citado estudio fueron 7 veces mayores para los tumores HER2 y cinco veces más para los Triples Negativos en comparación con los tumores luminales.¹ Dicha proporción es comparable a la de nuestra muestra.

En el meta-análisis⁶ publicado en 2014, no pudo validarse que aumentar los porcentajes de *pCR* fuera un subrogante de mejoría en cuanto a DFS y OS, con lo cual la utilización de *pCR* como variable independiente para evaluar pronóstico todavía no sería validada y continúa en estudio.

Pero la diferente quimiosensibilidad de cada subtipo molecular y su distinta efectividad en cuanto a la disminución de la estadificación tumoral podrían servir de guía en la selección de pacientes candidatas a QTN –aunque todavía parecen ser necesarios estudios que encuentren variables más precisas para su utilización en la práctica clínica–. Los resultados de este estudio coinciden con la idea de que la presencia de *pCR* tendría su mayor utilidad en subtipos moleculares más agresivos.^{1,5,6} Sin embargo, la utilidad de la QTN en cuanto a la disminución del tamaño tumoral sigue teniendo valor en todos los subtipos moleculares.

A nivel ganglionar, la QTN tiene impacto disminuyendo la estadificación axilar o erradicando la enfermedad.^{2,11,14,15} La anatomía patológica negativa de los ganglios axilares (*ypNo*) luego de QTN es un predictor pronóstico de valor.^{2,5,11} Estas afirmaciones parecen ser apoyadas por los resultados del presente estudio: se observa un alto porcentaje de negativización de axilas clínicamente positivas post tratamiento sistémico (62,9%) en toda la muestra en comparación al 42% esperable,^{14,15} aunque estos resultados no resultaron ser estadísticamente significativos.

Más llamativo aún resulta el análisis de la respuesta a nivel axilar según los diferentes subtipos moleculares tumorales, donde puede evidenciarse que las axilas clínicamente positivas negativizadas se distribuyen de forma más homogénea entre todos los grupos, aunque también con prevalencia en las axilas correspondientes a tumores con sobreexpresión del HER2 y Triple Negativos.

CONCLUSIONES

Cuando se realiza QTN, la *pCR* se presenta en mayor porcentaje en los tumores con sobreexpresión del HER2 y en el subtipo molecular Triple Negativo.

El uso de QTN tiene utilidad en la disminución de la estadificación tumoral en todos los subtipos moleculares, aunque con mayor efectividad en los subtipos más agresivos, permitiendo mejorar las opciones quirúrgicas.

La QTN produce una apreciable respuesta a nivel axilar que contribuye en la disminución de la morbilidad quirúrgica a dicho nivel en todos los subtipos moleculares, aunque de manera más efectiva en los tumores del subtipo molecular Triple Negativo y en los que sobreexpresan HER2.

Se requiere continuar en la búsqueda de factores pronóstico más precisos que puedan utilizarse en la selección de pacientes candidatas a lograr una *pCR* luego de QTN para así alcanzar una aplicación clínica más adecuada.

REFERENCIAS

1. Houssami N. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 3342-3354.
2. Priya Rastogi. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology* 2008, February 10; 2.
3. Von Minckwitz G. Selecting the neoadjuvant treatment by molecular subtype: How to maximize the benefit? *The Breast* 2013; 22: S149-S151.
4. Tresserra F. Pathologic response to neoadjuvant chemotherapy: Correlation between 2 histologic grading systems. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2013, septiembre; 26 (03).
5. Von Minckwitz G. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2012, May 20; 30 (15): 1796-1804.
6. Cortázar 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: 164-72.
7. Piccart-Gebhart. Análisis del seguimiento a supervivientes del estudio NeoALTTO (BIG 1-06) [The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06)]. *BreastCancer.org*, 15 de enero de 2014.
8. Sorlie T, Perou CM. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001, Sep 11; 98 (19): 10869-74.
9. Park S. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *The Breast* 2012; 21: 50-57.
10. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2015; 10: 124-130.
11. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant Therapy in the treatment of Breast Cancer. *Surgical Oncol Clin N Am* 2014; 23: 505-523.
12. Sánchez Muñoz A. The Role of Immunohistochemistry in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant

- Chemotherapy: An Old Tool with an Enduring Prognostic Value. *Clinical Breast Cancer* 2013; 13 (2): 146-52.
13. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Springer: New York, 2010.
 14. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA *et al.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009; 250: 558-66.
 15. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H *et al.* The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3177-84.

DEBATE

Dr. Coló: Muchas gracias, doctor, por su presentación. Felicitaciones. Queda a consideración el trabajo. Tengo algunas preguntas. El trabajo habla de Cáncer de Mama Localmente Avanzado y no vi la definición. Un Cáncer de Mama Localmente Avanzado puede ser un cáncer de mama que comprometa la pared torácica, comprometa la piel o localmente avanzado axilar. Eso tampoco lo especifica el trabajo. Tampoco me queda claro cuándo se habla de negativizar la axila. Clínicamente, cuando se toca un ganglio que es sospechoso, se tiene un 30% de error hacia un lado o hacia el otro. Entonces, se puede pensar que esa paciente tiene una axila positiva y que luego la negativiza. Tampoco aclaran si ustedes hacen ecografía. Dice que en algún caso hicieron ecografías, y en algunos tienen punción. Entonces, ¿qué pacientes incluye el Cáncer de Mama Localmente Avanzado y cómo consideran a la axila?

Dr. Alvarado Arichuluaga: Con respecto a las pacientes incluidas como Cáncer Localmente Avanzado, utilizamos la terminología *Localmente Avanzado* porque la bibliografía que consultamos así lo avala; ninguna da una definición clara al respecto, pero siempre se trata de pacientes en Estadios 2 y 3 desde el punto de vista clínico. Como es un estudio retrospectivo y la única forma de darse cuenta de cómo era la paciente es leyendo la historia clínica original, muchas veces esa definición queda un poco difícil de evaluar; por eso lo pusimos como un TN clínico Estadios 2 y 3. Con respecto a la evalua-

ción ganglionar, en la clínica se hace ecografía en todas las pacientes. Pusimos la evaluación clínica porque en la historia clínica de algunos casos no figuraba el estudio ecográfico y sí la valoración clínica del médico tratante; entonces, decidimos incluirlos a todos de esa manera. Pero todas las pacientes tienen siempre un estudio ecográfico previo. Cualquier paciente que entra al quirófano lo va a tener. En un porcentaje importante de esas pacientes también hubo punción del ganglio. No lo pusimos en este resumen porque no era lo más importante a tener en cuenta; pero hay un gran porcentaje, cerca del 60% de las pacientes incluidas, que tenía confirmado como positivo el ganglio axilar cuando era ecográficamente sospechoso.

Dr. Coló: Creo que, cuando se habla de Cáncer de Mama Localmente Avanzado y se decide una quimioterapia adyuvante, es importante tener básicamente dos grupos de pacientes: las que no son quirúrgicas en ese momento y a las que ni siquiera les cabe una mastectomía y uno trata de reducirles ese tumor para hacerlo accesible a una mastectomía; y un grupo de pacientes al que lo voy a beneficiar con la quimioterapia neoadyuvante tratando de reducir ese tumor y convertir una mastectomía en una cirugía conservadora. Indudablemente, en los últimos años hemos aprendido a seleccionar a los pacientes y sabemos que, como ustedes bien lo mostraron, los que son Luminales A van a tener una respuesta baja –y hoy día ese grupo de pacientes prefiere tratar de solucionar su tema de otra

manera, ya sea por la vía quirúrgica o, en algunos grupos que tienen experiencia, con hormono-terapia neoadyuvante-. Las pacientes que van a ser HER2 positivo Luminal B o HER2 positivo puro o Triple Negativo son las pacientes que más respuesta patológica completa van a tener. En general, esta respuesta patológica completa en el tumor se correlaciona con la respuesta patológica completa que van a tener en la axila. Es decir, encontramos la diferencia en el tumor y en los ganglios. Si tenemos el ganglio punzado previamente identificado en un principio como patológico, el patólogo luego va a encontrar distintas características –fibrosis, retracción, etc.– que nos van a decir que ese ganglio era positivo y se negativizó producto de la quimioterapia.

Dr. Alvarado Arichuluaga: Justamente, estamos comenzando un trabajo en el cual nuestra idea es poner un clip en el ganglio axilar punzado

previamente para después tener el mismo co-relato de la negativización de ese ganglio. Estamos tratando de actuar al respecto para tener más claro ese tema el día de mañana.

Dr. Coló: Nosotros hicimos nuestra experiencia hace unos años colocando clips. Nos fue bien, pero nos fue mejor cuando, luego de hacer la punción, se retira la aguja y se deja un *spot* muy pequeño de carbón. Ese carbón permanece a lo largo de toda la quimioterapia y, si se hace un ganglio centinela posterior, ese *spot* coincide con el ganglio centinela y permanece a través del tiempo. Seis meses después encontramos perfectamente bien el *spot* de carbón que dejamos cuando punzamos el ganglio con aguja fina o con aguja gruesa, de acuerdo con la experiencia del operador. Muchas gracias, doctor.

Apéndice 1. Sistemas de clasificación de la respuesta patológica

Clasificación	Año	N	Descripción
Chevallier <i>et al.</i> ¹	1993	45	Clase 1 (pCR): desaparición de todo el tumor
			Clase 2 (pCR): presencia de cis, ausencia de tumor infiltrante y ganglios negativos
			Clase 3 (pPR): presencia de carcinoma infiltrante con alteraciones estromales
			Clase 4 (pNR): pequeñas alteraciones de la apariencia inicial del tumor
Sinn <i>et al.</i> ²	1994	51	Grado 0 (RS0): no efecto
			Grado 1 (RS1): resorción y esclerosis tumoral
			Grado 2 (RS2): foco infiltrante mínimo de 5 mm o menor
			Grado 3 (RS3): solo focos no invasivos residuales
			Grado 4 (RS4): no se detectan células tumorales viables
Sataloff <i>et al.</i> ³	1995	23	T-A (pCR): efecto terapéutico total o casi total
			T-B (pPR): más del 50% de efecto terapéutico, pero menos de un efecto total o casi total
			T-C (pPR): menos del 50% de efecto terapéutico, pero evidente
			T-D (pNR): ausencia de efecto terapéutico
Honkoop <i>et al.</i> ⁴	1998	42	Respuesta completa: ausencia de enfermedad residual en la mama y en la axila
			Enfermedad residual mínima: presencia solo microscópica de enfermedad residual en la mama o en la axila
			Enfermedad residual macroscópica: enfermedad macroscópica residual en la mama o en la axila

Clasificación	Año	N	Descripción
Kuerer <i>et al.</i> ⁵	1998	156	<p>PCR: ausencia de tumor residual</p> <p>PPR: 1 cm³ o menos de tumor macroscópico residual (se incluyen los focos microscópicos de células residuales)</p> <p>PNR: más de 1 cm³ de tumor macroscópico residual</p>
NSABP B-18 ⁶	2002	1523	<p>PCR: ausencia de células tumorales infiltrantes</p> <p>PPR: presencia de células tumorales individuales o en pequeños grupos en un estroma desmoplásico o hialinizado</p> <p>PNR: el tumor no muestra ninguno de los cambios descritos anteriormente</p>
Miller y Payne ⁷	2003	176	<p>Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta</p> <p>Grado 2 (pPR): reducción menor (inferior al 30%)</p> <p>Grado 3 (pPR): algo de reducción (entre el 30 y el 90%)</p> <p>Grado 4 (casi PCR): reducción marcada (superior al 90%)</p> <p>Grado 5 (PCR): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber cis</p>
Propuesta estatus axilar ⁸			<p>N-A: axila negativa verdadera</p> <p>N-B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica</p> <p>N-C: ganglios axilares positivos, pero con evidencias de respuesta terapéutica</p> <p>N-D: ganglios axilares positivos inicialmente, pero negativizados tras tratamiento</p>
International Expert Panel ⁹	2003	NE	<p>Próximo a PCR: desaparición casi total del tumor infiltrante</p> <p>Casi PCR: desaparición total o casi total del tumor infiltrante</p> <p>Extensa PCR: ausencia de tumor infiltrante residual</p> <p>Estricta PCR: ausencia de células tumorales en la mama</p> <p>pCRinf: presencia de solo CIS</p> <p>Extensa pCRM+G: ausencia de tumor infiltrante residual en la mama y en los ganglios</p> <p>Estricta pCRM+G: ausencia de células tumorales en la mama y en los ganglios</p>
Japanese Breast Cancer Society ¹⁰	2004	NE	<p>Grado 0: ausencia de respuesta</p> <p>Grado 1: escasa respuesta. (a) Respuesta leve. (b) Respuesta moderada superior a 1/3 de células tumorales, pero inferior a los 2/3</p> <p>Grado 2: respuesta acentuada, superior a los 2/3 de las células tumorales</p> <p>Grado 3: respuesta completa</p>
American Joint Committee on Cancer ¹¹	2005	132	<p>yT1: tumor residual de 2 cm o menos</p> <p>yT2: tumor residual de más de 2 cm, pero de no más de 5 cm</p> <p>yT3: tumor residual de más de 5 cm</p> <p>yT4: tumor residual que invade pared torácica o piel</p> <p>yN0: ausencia de metástasis ganglionares</p> <p>yN1: metástasis en 3 o menos ganglios</p> <p>yN2: metástasis en 4-10 ganglios</p> <p>yN3: metástasis en más de 10 ganglios</p>
Carga tumoral residual ¹²	2007	382	<p>RCB-0 (PCR): ausencia de tumor mamario y ganglionar</p> <p>RCB-I (pPR): respuesta parcial</p> <p>RCB-II (pPR): respuesta parcial</p>

Clasificación	Año	N	Descripción
Gunter von Minckwitz ¹³ 30 no 171804	2012		RCB-III (pNR): quimiorresistencia ypT0 ypN0: Sin signos de enfermedad invasora o No invasora en mama o ganglios ypT0/is ypN0: Sin enfermedad invasora residual en mama o ganglios; puede haber remanente de enfermedad <i>in situ</i> en mama ypT0/is ypN0/+ : Sin enfermedad residual invasora en mama; puede quedar remanente <i>in situ</i> en mama y/o infiltración ganglionar ypT≤1mic ypN0/+ : Sin grosero remanente invasor en mama; puede haber invasión focal y/o componente <i>in situ</i> en mama y/o infiltración ganglionar

CIS: Carcinoma *In Situ*; G: ganglios; inf: infiltrante; m: mama; NE: no especificado; pCR: respuesta patológica completa; pNR: ausencia de respuesta patológica; pPR: respuesta patológica parcial.

Referencias

- Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer: Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 223-8.
- Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M *et al*. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54: 552-8.
- Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: A determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 297-306.
- Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, Linn SC, Giaccone G, Hoekman K *et al*. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 621-6.
- Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Dhingra K, Hunt KK, Buchholz TA *et al*. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 230-6.
- Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002; 95: 681-95.
- Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I *et al*. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12: 320-7.
- Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2006; 13: 38-48.
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W *et al*. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600-8.
- Kurosumi M. Significance of histopathological evaluation in primary therapy for breast cancer: Recent trends in primary modality with pathological complete response (pCR) as endpoint. *Breast Cancer* 2004; 11: 139-47.
- Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW *et al*. American Joint Committee on Cancer tumor-nodemetastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1137-42.
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V *et al*. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414-22.
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA *et al*. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796-804.

Apéndice 2. Características de las pacientes incluidas

	E	TcP	AA	DIAG	QTN	Cirugía	Tipo Histológico	T	G+	TG	RE	RP	HER2	KI67	Clasif. Mol.
1	60	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	30 mm	0	2	+	+	-	-	LUMINAL A
2	68	20	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Papilar invasor	6 mm	0	3	+	+	-	NR	LUMINAL A
3	47	4	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Lobular Inf.	35 mm	3	5	+	+	-	NR	LUMINAL A
4	26	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Mucinoso (coloide).	25 mm	0	2	+	+	-	-	LUMINAL A
5	48	1,5	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	4 mm	0	2	+	+	-	-	LUMINAL A
6	52	2,5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ducto-lobulillar invasor	20 mm	0	2	+	+	-	-	LUMINAL A
7	39	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE > DA	Ducto-Lobulillar invasor	30 mm	6	12	+	+	-	-	LUMINAL A
8	48	4	NO	PHGE	AC X 4	MASDA	Ca Ductal inf.	20 mm	3	11	+	+	-	NR	LUMINAL A
9	56	9	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE > DA	Ducto-Lobulillar invasor	65 mm	12	14	+	+	-	-	LUMINAL A
10	58	3	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	5	+	+	-	NR	LUMINAL A
11	37	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASDA	Ca Ductal inf.	30 mm	0	6	+	+	-	NR	LUMINAL A
12	48	3	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	SRI	1	5	+	+	-	-	LUMINAL A
13	52	4	SÍ	PHGE	AC X 4	CUGACE	Ca Ductal ing.	>5 mm	1	2	+	+	-	-	LUMINAL A
14	55	6	NO	PHGE X 2	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Carcinoma inf., SAI (sin otra especificación)	21 mm	0	1	+	+	-	NR	LUMINAL A
15	44	4,5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	GACE > MASDA	Ca Ductal inf.	30 mm	6	17	+	+	-	-	LUMINAL A
16	44	1	SÍ	PHGE	AC X 4	CUGACE	Ca Ductal inf.	8 mm	0	5	+	+	-	NR	LUMINAL A
17	52	10	NO	PHGE	AC X 4	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	6 mm	4	12	+	+	-	NR	LUMINAL A
18	37	3	NO	PHGE	AC X 3	CUGACE	Ca Lobular inf. y extenso CLIS	28 mm	0	9	+	+	-	NR	LUMINAL A
19	50	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Lobular inf.	24 mm	0	3	+	+	-	NR	LUMINAL A
20	65	7	NO	PHGE X 2	AC X 4	CUDA	Ca Ductal inf.	30 mm	0	8	+	+	-	NR	LUMINAL A
21	42	3	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 4	MASGACE > DA	Ca Ductal inf. 2 focos y 6 mm	18 mm	1	12	+	+	-	NR	LUMINAL A
22	40	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASDA	Ca Ductal infiltrante	25 mm	0	8	+	+	-	NR	LUMINAL A
23	56	6	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 4	MASGACE > DA	Ca Lobular inf.	50 mm	2	16	+	+	-	NR	LUMINAL A
24	52	5,5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 4	CUGACE > DA	Ca Ductal inf. y CDIS cribiforme	20 mm	5	11	+	+	-	NR	LUMINAL A
25	51	7	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE > DA	Ca Ductal inf.	12 mm	5	16	+	+	-	NR	LUMINAL A
26	45	5,5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	20 mm	5	11	+	+	-	NR	LUMINAL A
27	63	6	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Lobular inf.	50 mm	0	3	+	+	-	-	LUMINAL A
28	61	8	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > MASDA	Ca Ductal inf.	30 mm	18	24	+	+	-	-	LUMINAL A
29	55	2	SÍ	PHGE + HG	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Lobular inf.	12 mm	1	3	+	+	-	-	LUMINAL A
30	64	4	SÍ	PHGE + CG	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Ductal inf.	16 mm	0	3	+	+	-	-	LUMINAL A

E	TcP	AA	DIAG	QTN	Cirugía	Tipo Histológico	T	G+	TG	RE	RP	HER2	KI67	Clasif. Mol.	
31	31	6	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	45 mm	0	7	+	+	-	-	LUMINAL A
32	56	7	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Lobular inf. CLIS y CDIS	16 mm	1 mic	2	+	+	-	-	LUMINAL A
33	53	5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Lobular con areas pleomórfico	50 mm	0	2	+	+	-	-	LUMINAL A
34	63	4	SÍ	PHGE + CG	AC X 4	CUDA	Ca Ductal inf.	SR	0	17	+	+	-	NR	LUMINAL A
35	59	3	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUDA	Ca Ductal inf.	8 mm	2	10	+	+	-	-	LUMINAL A
36	54	4	SÍ	PHGE	AC X 6	CUDA	Ca Lobular inf.	22 mm	2	16	+	+	-	NR	LUMINAL A
37	61	6	NO	PHGE	AC X 4	CUDA	Ca Ductal inf. y CDIS de 6 mm	SR	0	10	+	+	-	NR	LUMINAL A
38	55	7	SÍ	PHGE + CG	AC X 4 + TAX X 12	MASDA	Ca Ductal inf. y CDIS extenso	48 mm	0	19	+	+	-	-	LUMINAL A
39	48	3	SÍ	PHGE + CG	AC X 6	CUDA	Ca Ductal inf. y CDIS micropaipilar	6 mm	0	7	+	+	-	NR	LUMINAL A
40	74	4	NO	PHGE	AC X 4	MASGACE	Ca Ductal inf.	20 mm	1	8	+	+	-	NR	LUMINAL A
41	63	5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE > DA	Ca Ductal inf. con componente predominante intraductal	1 mm	2	9	+	+	-	NR	LUMINAL A
42	59	3,5	NO	PHGE	CMF	MASDA	Ca Lobular Inf.	25 mm	5	16	+	+	-	NR	LUMINAL A
43	42	1	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	15 mm	0	6	+	-	-	+	LUMINAL B
44	28	10	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASDA	Ca Lobular Inf.	80 mm	3	3	+	+	-	NR	LUMINAL B
45	33	3	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Lobular Inf.	SR	0	1	+	+	-	+	LUMINAL B
46	40	1,5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	15 mm	4	6	+	+	-	+	LUMINAL B
47	60	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Lobular Inf.	SRI	0	5	+	-	-	NR	LUMINAL B
48	47	3	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ducto-Lobulillar invasor	15 mm	4	6	+	+	-	+	LUMINAL B
49	55	1	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Lobular Inf.	6 mm	0	8	+	+	-	+	LUMINAL B
50	37	3	NO	PHGE	AC X 4	CUGACE > DA	Ca. Ductal inf.	13 mm	0	2	+	+	-	+	LUMINAL B
51	49	7	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE > DA	Ca Ductal inf. Y CDIS	2 mm	2	3	+	+	-	+	LUMINAL B
52	45	8	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE > DA	Ca Lobular inf.	50 mm	1	8	+	-	-	+	LUMINAL B
53	64	7	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > RECUA	Ca Ductal inf.	10 mm	F(-)	22	+	-	-	+	LUMINAL B
54	49	5	SÍ	PHGE	AC X 4	MASGACE > DA	Ca Lobular inf.	50 mm	F(-)	10	+	-	-	-	LUMINAL B
55	58	8	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Lobular inf.	24 mm	0	5	+	+	-	+	LUMINAL B
56	61	2	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 10	CUGACE	Ca Lobular inf. Y solido trabecular en ganglio	SR	0	5	+	+	-	+	LUMINAL B
57	42	4,5	SÍ	PHGE + HG	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	27 mm	2	4	+	+	-	+	LUMINAL B
58	33	6	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	5 mm	0	2	+	+	-	+	LUMINAL B
59	49	6	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Lobular inf	15 mm	0	2	+	+	-	+	LUMINAL B
60	45	5,5	SÍ	PHGE	AC X 6	CUDA	Ca Ductal inf.	8 mm	0	21	+	-	-	-	LUMINAL B

E	TcP	AA	DIAG	QTN	Cirugía	Tipo Histológico	T	G+	TG	RE	RP	HER2	KI67	Clasif. Mol.	
61	53	8	SÍ	PHGE + CG	AC X 4	MASDA	Ca Lobular inf.	40 mm	0	7	+	-	-	NR	LUMINAL B
62	50	5	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Ductal inf.	10 mm	0	2	+	-	-	NR	LUMINAL B
63	52	5	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	4 mm	5	10	+	+	+	+	LUMINAL B HER+
64	36	5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	MASGACE	Mucinoso (coloide)	10 mm	0	2	+	-	+	+	LUMINAL B HER+
65	63	13	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUDA	Ca Ductal inf.	60 mm	0	16	+	+	+	NR	LUMINAL B HER+
66	55	3,5	SÍ	BI	AC X 4	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	25 mm	1	9	+	+	+	+	LUMINAL B HER+
67	32	4	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	1	+	+	+	+	LUMINAL B HER+
68	62	2,5	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	1	+	-	+	+	LUMINAL B HER+
69	39	3	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	12 mm	0	1	+	+	+	+	LUMINAL B HER+
70	43	2	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	SR	1	5	+	+	+	NR	LUMINAL B HER+
71	48	(-)	SÍ	PHGE	AC X 4	CUGACE	Ca Ductal inf.	28 mm	0	5	+	+	+	NR	LUMINAL B HER+
72	40	5	NO	PHGE	AC X 4	MASGACE > DA	Ca Ductal inf.	40 mm	1	11	+	-	+	NR	LUMINAL B HER+
73	57	6,5	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf. y CDIS	5 mm	1	16	+	-	+	NR	LUMINAL B HER+
74	66	4	SÍ	PHGE + HG	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	SR	1 mic	12	+	-	+	NR	LUMINAL B HER+
75	35	6	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Lobular inf.	SR	0	3	+	+	+	+	LUMINAL B HER+
76	38	4	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	5.5 mm	0	3	+	-	+	+	LUMINAL B HER+
77	42	3	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	CUGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	2	+	+	+	-	LUMINAL B HER+
78	54	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf. y CDIS	8 mm	0	2	+	+	+	+	LUMINAL B HER+
79	32	3,5	SÍ	PHGE + HG	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Ductal inf	SR	0	2	+	-	+	NR	LUMINAL B HER+
80	49	6	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 8	CUGACE	Ca Ductal inf. y CDIS cribiforme	9 mm	0	3	+	+	+	+	LUMINAL B HER+
81	67	1	SÍ	PHGE + HG	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	CUGACE > DA	Ca Ductal inf. y CDIS	13 mm	4	11	+	+	+	NR	LUMINAL B HER+
82	50	3	SÍ	PHGE + CG	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Lobular pleomórfico	SR	0	2	+	+	+	+	LUMINAL B HER+
83	55	4,5	SÍ	PHGE + HG	AC X 4	CUDA	Ducto-Lobulillar invasor.	20 mm	0	10	+	+	+	NR	LUMINAL B HER+
84	42	7,5	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASDA	Ca Lobular inf.	SRI	0	13	+	-	+	NR	LUMINAL B HER+

E	TcP	AA	DIAG	QTN	Cirugía	Tipo Histológico	T	G+	TG	RE	RP	HER2	KI67	Clasif. Mol.	
85	54	3,5	SÍ	PHGE + HG	AC X 4	CUDA	Ca Ductal inf.	12 mm	5	15	+	-	+	LUMINAL B HER+	
86	39	3	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	MASGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	2	+	+	+	LUMINAL B HER+	
87	60	9	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	MASGACE	Ca Ductal inf.	10 mm	0	3	+	+	+	LUMINAL B HER+	
88	43	3	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	2	-	-	+	+	HER2
89	48	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf. y CDIS (5,1 cm)	21 mm	0	5	-	-	+	NR	HER2
90	29	10	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Ductal inf.	SRI	0	12	-	-	+	+	HER2
91	35	5	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	MASGACE	Ca Ductal inf.	20 mm	0	2	-	-	+	+	HER2
92	36	9	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Lobulado inf. y CDIS	SRI	0	2	-	-	+	-	HER2
93	55	8	SÍ	PHGE + CG	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	CUGACE	Ca Ductal inf.	SRI	0	6	-	-	+	+	HER2
94	45	6	SÍ	PHGE + HG	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	CUGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	4	-	-	+	+	HER2
95	53	4	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	20 mm	1	20	-	-	+	+	HER2
96	60	(-)	SÍ	PHGE + HG	AC X 6	CUGACE	Ca Ductal inf. Apócrino	SRI	0	2	-	-	+	+	HER2
97	49	6,5	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	2	-	-	+	+	HER2
98	48	11	SÍ	PHGE + HG	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	MASDA	Ca Lobular inf.	4 mm	1	7	-	-	+	+	HER2
99	61	5	NO	PHGE	AC X 3 (SUSPENDE X CARDIOPATÍA) + TAX X 12	MASDA	Carcinoma inf., SAI (sin otra especificación)	1 mm	2	9	-	-	+	NR	HER2
100	34	4	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12 + TRASTUZUMAB	MASGACE	Ca Ductal inf.	SRI	6	9	-	-	+	+	HER2
101	35	7	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	35 mm	0	1	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
102	63	2,5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	10 mm	0	2	-	-	-	+	TRIPLE NEGATIVO
103	37	2,5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	1	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
104	32	3,5	SÍ	PHGE	AC X 4	CUGACE	Ca Ductal inf.	23 mm	0	3	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
105	33	7,5	NO	PHGE	AC X 4	CUGACE	Ca Ductal inf.	25 mm	0	2	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
106	56	6	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE > DA	Ca Ductal micropapilar	50 mm	8	18	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
107	25	3	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > MAS	Ca medular	SR	0	2	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
108	38	10	NO	PHGE	AC X 4	MASGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	10	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
109	40	11	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASDA	Ca Ductal inf.	SR	0	11	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO

E	TcP	AA	DIAG	QTN	Cirugía	Tipo Histológico	T	G+	TG	RE	RP	HER2	KI67	Clasif. Mol.	
110	51	8	SÍ	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Lobular inf.	3 mm	0	3	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
111	29	8,5	SÍ	PHGE + HG	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Carcinoma inf., SAI (sin otra especificación)	SR	0	3	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
112	37	(-)	SÍ	PHGE + HG	AC X 6	CUDA	Ca tubular y cribiforme	SR	0	13	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
113	65	7	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	MASGACE > DA	Ca Ductal inf. y CDIS	54 mm	4	9	-	-	-	+	TRIPLE NEGATIVO
114	38	5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Ca Ductal inf.	60 mm	3	13	-	-	-	+	TRIPLE NEGATIVO
115	40	7	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 4	CUDA	Carcinoma inf., SAI (sin otra especificación)	SR	0	11	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
116	33	3	SÍ	PHGE + CG	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE > DA	Carcinoma inf., SAI (sin otra especificación)	SR	1	8	-	-	-	+	TRIPLE NEGATIVO
117	29	8,5	SÍ	PHGE + HG	AC X 6	CUGACE	Ca Ductal inf.	SR	0	4	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
118	40	5	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Ductal inf.	10 mm	0	2	-	-	-	+	TRIPLE NEGATIVO
119	40	3	NO	PHGE	AC X 4 + TAX X 12	CUGACE	Ca Lobular inf.	20 mm	0	2	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO
120	44	3	NO	PHGE	Cisplatino x 3 + Paclitaxel	CUGACE	Ca Ductal inf. cribiforme y CDIS	20 mm	1	1	-	-	-	NR	TRIPLE NEGATIVO

N: número de paciente. E: edad. TcP: tamaño tumoral clínico previo a QTN. AA: afección axilar clínica previa a QTN. Diag: tipo de biopsia pre QTN. T: tamaño tumoral post QTN en mm. G+: ganglios positivos post QTN. TG: total de ganglios disecados. RE: receptores hormonales estrógeno. RP: receptores hormonales progesterona. Clasif. Mol.: clasificación molecular por IHC. PHGE: Punción Histológica bajo Guía Ecográfica. PHGE+HG: Idem + punción Histológica Ganglionar. PHGE+CG: Idem + punción Citológica Ganglionar. AC: Antraciclina. TAX: Taxanos. CMF: Ciclofosfamida + Metrotexate + 5 Fluorouracilo. Cis: Cisplatino. CUGACE: Cuadrantectomía + Ganglio Centinela. MASGACE: Mastectomía + Ganglio Centinela. CUDA: Cuadrantectomía + Disección Axilar. MASDA: Mastectomía + Disección Axilar. RECUADA: Recuadrantectomía + Disección Axilar. SR: sin remanente tumoral. SRI: sin remanente invasor, con componente *in situ*. F-: falso negativo. (F): HER2 positivo por FISH. NR: no realizado.

Apéndice 3. Significación estadística

1. Cálculo de **p** en resultados comparativos de **PCR** según subtipos moleculares:

Luminal A *versus* Triple Negativo ($p < 0,05$); Luminal A *versus* HER2 positivo ($p < 0,05$); Luminal B *versus* Triple Negativo ($p < 0,05$); Luminal B *versus* HER2 positivo ($p < 0,05$); Triple Negativo *versus* HER2 positivo ($p = 0,2$); Luminal A *versus* Luminal B ($p = 0,18$)

2. Cálculo de **p** en resultados comparativos de **negativización axilar** según subtipos moleculares:

Luminal A *versus* Triple Negativo ($p = 0,20$); Luminal A *versus* HER2 positivo ($p = 0,10$); Luminal B *versus* Triple Negativo ($p = 0,28$); Luminal B *versus* HER2 positivo ($p = 0,30$); Triple Negativo *versus* HER2 positivo ($p = 0,46$); Luminal A *versus* Luminal B ($p = 0,41$).