

SESIÓN CIENTÍFICA

Martín Méndez¹, Guillermina Améstica², José Retamozo Cáceres³, Ángela Avegno⁴, Jorge Bustos⁵, Victoria Durand⁶, Franco Delia⁷, Linda Collel⁸, Nicolás Marcaida⁹, Oscar Duarte¹⁰, Sebastián Marciano¹¹, Vanina Pagotto¹¹

Factores asociados al tipo de respuesta clínico-patológica del tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama luminales, HER2 positivos y triples negativos.

RESUMEN

Introducción

La neoadyuvancia en el cáncer de mama se ha transformado en uno de los pilares más importantes en el tratamiento de esta patología. La identificación de los factores predictivos nos permite diseñar un tratamiento más dirigido y específico.

Material y método

Se realizó un estudio analítico, de cohorte retrospectivo, de pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento neoadyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital D.F. Santojanni. Se incluyeron mujeres con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, estadio I-II-III (AJCC 8° Edición), que recibieron tratamiento completo de quimioterapia neoadyuvante basado en antraciclinas y/o taxanos +/- terapia anti HER. La comparación de las características de las pacientes se realizó utilizando el test de chi cuadrado para tendencias o Kruskal-Wallis, según la naturaleza de las variables explicativas.

1. Especialista en Tocoginecología, Oncología Clínica y Ginecología Oncológica. Ginecólogo Oncólogo acreditado por la Asoc. Arg. de Ginecología Oncológica. Ex Fellow de Ginecología Oncológica del Htal. Oncológico Marie Curie. División Ginecología del Htal. General de Agudos Donación F. Santojanni.

2. Especialista en Tocoginecología. Mastólogo Acreditado por la Soc. Arg. de Mastología. Jefe de Div. Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

3. Especialista en Tocoginecología. Mastólogo Acreditado por la Soc. Arg. de Mastología. Director de la Unidad Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Coord. Docente del Curso Bienal Metropolitano de Acreditación en Mastología. Jefe de Unidad Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

4. Médica Especialista en Tocoginecología y Mastología. Médica de la División Ginecología del Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni.

5. Médico Especialista en Ginecología y Mastología. Codirector de la Unidad Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Ex Jefe de la División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

6. Especialista en Cirugía Gral. y Ginecología. Miembro Adherente de la Soc. Arg. de Mastología. Médica de la División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

7. Especialista en Tocoginecología y Ultrasonografía a cargo de Intervencionismo Mamario de la Unidad de Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Médico de la División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

8. Especialista en Tocoginecología. Residente post básica de Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

9. Médico Especialista en Anatomía Patológica del Hospital General de Agudos Santojanni.

10. Especialista en Oncología Clínica. Ex jefe del Servicio de Oncología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

11. Médico del Departamento de Investigación del Htal. Italiano de Buenos Aires.

Correo electrónico: drmendez.oncogineco@gmail.com

Resultados

Luego de aplicar los criterios de selección se incluyeron 64 pacientes, de las cuales el 20%¹³ tuvo respuesta completa, el 51%³³ respuesta parcial y el 29%¹⁸ respuesta estable o progresión. La mediana de edad al diagnóstico fue 50 (IQR 44-60) años. El 5%³ de los casos tenía antecedentes personales oncológicos (cáncer de mama u otros), mientras que el 42%²⁷ familiares oncológicos. El 49%³¹ eran menopáusicas al momento del diagnóstico, cuya mediana de edad fue de 48 (IQR 44-50) años. Adicionalmente, el 80% (51%) tenían antecedente de lactancia, y el 37%²⁴ de tratamiento hormonal con anticonceptivos o terapia de reemplazo. En el 84%⁵⁴ el diagnóstico surgió a partir del autoexamen mamario. La mediana de tamaño tumoral al diagnóstico fue de 4 cm (IQR 2,88-5); esto determinó que la mayor parte de las pacientes se encontraban entre los estadios IIA y IIIB. Entre los datos más sobresalientes, los tumores que con mayor frecuencia tuvieron una respuesta patológica completa fueron aquellos con sobreexpresión del HER2; y junto a los tumores triples negativos conformaron el 69% de este tipo de respuesta.

Conclusiones

No encontramos una asociación entre los antecedentes de las pacientes (como la paridad, la lactancia, el tratamiento hormonal previo, el estado menopáusico y los antecedentes oncológicos), y la respuesta patológica. El tamaño tumoral no fue predictivo de respuesta. La ausencia de receptores hormonales, la sobreexpresión de HER2 y el subtipo tumoral fueron identificados como los factores predictivos de respuesta patológica de mayor relevancia.

Palabras Clave

cáncer de mama - neoadyuvancia - pronóstico - predictivo - respuesta patológica

ABSTRACT

Introduction

Neoadjuvant treatment in breast cancer has become one of the most important pillars in the treatment of this disease. The identification of the predictive factors allows us to design a more targeted and specific treatment.

Material and method

An analytical, retrospective cohort study of patients with breast cancer undergoing neoadjuvant treatment was carried out in the Mastology Unit of Hospital D.F Santojanni. Women with histological diagnosis of infiltrating breast carcinoma, stage I-II-III (AJCC 8th Edition), who received complete neoadjuvant chemotherapy based on anthracyclines and / or taxanes +/- anti HER therapy were included. Depending on the nature of explanatory variables, the chi-square test for trends or Kruskal-Wallis were used to compare the characteristics of the patients.

Results

After applying the selection criteria, 64 patients were included, of which 20%¹³ had a complete response, 51%³³ a partial response, and 29%¹⁸ a stable disease or progressive disease. The median age at diagnosis was 50 (IQR 44-60) years. 5%³ of the cohort had a personal history of cancer or breast cancer specifically, while 42%²⁷ had familiar oncological history. 49%³¹ were menopausal at the time of diagnosis, receiving a median age of 48 (IQR 44-50) years. Additionally, 80% (51%) had a history of breastfeeding, and 37%²⁴ of hormonal treatment with contraceptives or hormone replacement therapy. In 84%⁵⁴ the diagnosis arose from breast self-examination. The median tumor size at diagnosis was 4 cm (IQR 2.88-5). This has determined that clinical stages IIA to IIIB were the most frequent found. Among the most outstanding data, the overexpressed Her2 type tumors were found to have the highest complete pathological response (pCR) rates, and together with triple negative tumors, they represented the 69% of pCR in this cohort.

Conclusions

We did not find an association between the patients' medical history (such as parity, breastfeeding, previous hormone treatment, menopausal status, and oncological history), and pathological response. Tumor size was not predictive of response. The absence of hormonal receptors, the overexpression of HER2 and the tumor subtype were identified as the most relevant predictive factors of pathological response.

Key words

breast cancer - neoadjuvant - prognosis - predictive - pathological response

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial, y una de las principales causas de muerte por cáncer.¹ En la última actualización de Globocan (2018) se proyectó una incidencia de 21.558 casos nuevos de cáncer de mama en Argentina, ocupando el primer lugar dentro de las enfermedades oncológicas con el 16,7% de la totalidad.²

En el año 2000, Charles Perou estudió la diversidad biológica del cáncer de mama mediante la identificación de diversos subtipos tumorales, según sus patrones de expresión genética, usando microarrays de ADN. Esta clasificación molecular ayudó a comprender la biología tumoral del cáncer de mama y su heterogeneidad.³ Se identificaron 5 subtipos, de los cuales derivan tumores hormonodependientes (luminales A y B) y tumores con receptores hormonales negativos (subtipos HER2 positivo, basal like y normal-like). Sorlie T, en el 2001, y Prat A, en el 2010, confirmaron que cada tipo molecular tenía una evolución clínica y un pronóstico diferente, siendo los tumores luminales A de mejor pronóstico y los triples negativos de peor.⁴ De este modo, el empleo de marcadores biológicos nos permite ofrecer un tratamiento más específico.⁵

La potencial utilidad de la neoadyuvancia radica en que el cáncer de mama no es solo una enfermedad loco-regional sino también sistémica. Actualmente, a pesar de que el pronóstico no se ha modificado con esta modalidad de tratamiento, son cada vez más numerosas las indicaciones de neoadyuvancia en cáncer de mama. Esto se debe a las ventajas que ofrece, como posibilitar la reducción del tamaño tumoral, permitir que un paciente previamente inoperable sea operable, y aumentar el porcentaje de cirugías conservadoras y más estéticas con el mismo resultado oncológico. Por otra parte, el control precoz de la enfermedad micrometastásica era lo que anteriormente se consideraba el mayor logro. Más allá del beneficio clínico, el tratamiento neoadyuvante representa una evaluación “in vivo” de la biología tumoral y proporciona un factor pronóstico de supervivencia en determinados subtipos tumorales. De este modo, permite otorgar una segunda oportunidad a las pacientes que no responden a la neoadyuvancia como tratamiento sistémico.⁶

Conocer cuáles serían los distintos factores pronósticos y predictivos asociados a menor respuesta permitirá replantear la conducta en determinados casos, modificando el esquema neoadyuvante empleado habitualmente.⁷

Decidimos realizar el presente estudio, cuyo objetivo principal es comparar las características basales de las pacientes y sus biopsias, según el tipo de respuesta anatomopatológica que presentan al tratamiento neoadyuvante.

OBJETIVO

ar la correlación entre la infiltración linfocitaria tumoral (TILs) de las biopsias histológicas de Cáncer de mama, previo al tratamiento, y la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante.

Objetivos Secundarios

- Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama tipo luminal, Her2 y triple negativo, que se someten a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y/o terapias target anti-HER.
- Comparar las características de las pacientes con cáncer de mama según el tipo de respuesta anatomopatológica que presentan al tratamiento neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico, de cohorte retrospectivo, de pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento neoadyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital Donación Francisco Santojanni ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) entre julio de 2014 y julio 2019.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Para ser incluidas en el estudio las pacientes debían presentar un diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama tipo luminal, her2 o triple negativo, estadio I-II-III, y haber recibido un tratamiento neoadyuvante completo según esquema de quimioterapia basado en antraciclinas y/o taxanos +/- terapia anti HER.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellas pacientes que no completaron el tratamiento neoadyuvante según lo indicado, y aquellos pacientes de sexo masculino.

Metodología de Investigación

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes, y se verificaron los criterios de selección. Seguidamente se recolectó la siguiente información de las pacientes incluidas: evaluación preoperatoria (características clínicas e imagenológicas), tipo de cirugía, resultados anatomopatológicos, protocolos de tratamiento (neoadyuvante y adyuvante), y respuestas obtenidas a la neoadyuvancia (clínica, imagenológica y patológica).

En todos los casos las biopsias fueron realizadas con punción histológica core con aguja de 14 G, bajo guía manual y ecográfica, obteniendo cinco o más muestras por lesión. En aquellos casos con sospecha de compromiso dérmico, se sumó la biopsia por punch de piel. Luego de la mamografía y la ecografía mamaria-axilar, se solicitó un centellograma óseo y una tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis a todos los casos para completar la estadificación, reservando la resonancia magnética nuclear de cerebro para los tumores triples negativos o con sobreexpresión del Her.

La elección del esquema neoadyuvante se basó en el subtipo tumoral por inmunohistoquímica (IHQ). La reevaluación clínica e imagenológica del tamaño tumoral se realizó al finalizar el tratamiento

neoadyuvante. El tratamiento quirúrgico luego de la neoadyuvancia se realizó luego de los 21 días de finalizada la quimioterapia, y el tipo de cirugía (tumorectomía o mastectomía, y biopsia de ganglio centinela o vaciamiento axilar) se decidió en función de la relación tamaño tumoral/volumen mamario, la respuesta imagenológica y la decisión de la paciente.

Descripción de las variables:

- Edad al diagnóstico.⁸
- Antecedentes personales:
 - Oncológico.
 - Cardiovascular: infarto agudo de miocardio o accidente cerebro vascular y/o presencia de al menos un factor de riesgo asociado como diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad.
- Antecedentes familiares:
 - Cáncer de mama.
 - Otros cánceres: estómago, colon, páncreas y ovario.
- Menopausia: se inscribió sí o no; edad de ocurrencia.
- Tratamientos hormonales: empleo de anticonceptivos orales (ACO) o terapia hormonal de reemplazo (THR) por 5 años o más.
- Lactancia: antecedente de amamantamiento por un período de tiempo mayor o igual a 1 año.
- Nuligesta.
- Detección por autoexamen.
- Estadío Tumoral (E): extensión de la enfermedad utilizando el TNM (AJCC 8° edición).⁹
- Tamaño tumoral (T): diámetro máximo de la formación tumoral, evaluado en forma clínica e imagenológica, en centímetros (cm). De presentar dos tumores homolaterales se toma como referencia el de mayor tamaño. De presentar tumores contralaterales serán evaluados en forma independiente. Se define como T1, T2, T3 o T4 (a-d).
- Compromiso ganglionar (N): afectación de ganglios linfáticos axilares, mamarios internos subclaviculares y/o supraclaviculares. Determinado por clínica y estudios de imágenes. Se define como N1, N2 o N3.

- Metástasis a distancia (M): evidencia clínica e imagenológica del compromiso de órganos distantes, confirmada histológicamente en algunos casos. Se define como M0 o M1.
- Tipo histológico: carcinoma ductal invasor (CDI), lobulillar invasor (CLI) y otros.
- Grado histológico: bien diferenciado (GH1), moderadamente diferenciado (GH2) o indiferenciado (GH3).¹⁰
- Linfocitos intratumorales (TILs): presencia o ausencia de linfocitos intratumorales en la biopsia mamaria previo a la neoadyuvancia. Siendo ausentes (0%), escasos (1-10%), moderados (11-60%) o abundantes (61-100%).¹¹
- Invasión linfovascular (IVL). Presencia o ausencia de invasión vascular o linfática por células tumorales.
- Inmunohistoquímica: estos datos fueron informados por el Servicio de Anatomía Patológica del hospital Santojanni, como porcentaje de positividad en la biopsia, y cualitativamente como positivos y negativos:
 - Receptor de estrógenos (RE): considerado como valores positivos aquellos mayores o iguales al 1%.¹²
 - Receptor de progesterona (RP): considerado como valores positivos aquellos mayores o iguales al 1%.
 - Ki 67: informa del índice de proliferación celular. Considerando esta variable como mayor o menor al 20%.
 - Receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (Her2): “+++” valor positivo; “0” o “+” valor negativo; y “++” dudoso. En este último caso su estado fue confirmado como positivo o negativo mediante técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), o su equivalente CISH.¹³
- Subtipos tumorales: utilizando la nueva correlación inmunohistoquímica publicada por Prat A et al.⁵
 - Luminal A: RE positivo (> o igual a 1%), RP>20%, HER2 negativo, Ki67<20%.
 - Luminal B/HER2-: RE positivo (> o igual a 1%), RP<20%, HER2 negativo, Ki67>20%.
 - Luminal B/HER2 +: RH positivos, HER2 positivo.
 - HER 2 puro: RH negativos, HER2 positivo independientemente del valor del Ki67.
 - Triple Negativo: RH negativos, HER2 negativo independientemente del valor del Ki67.

- Respuesta clínico-patológica: completa, parcial o estable/progresión, utilizando criterios de RECIST en la evaluación de la respuesta clínica, e índice de Residual Cancer Burden en la evaluación de la respuesta patológica.
- Cirugía mamaria: conservadora (cuadrantectomía o tumorectomía) o radical (mastectomía).
- Cirugía axilar: biopsia de ganglio centinela (BGC) o vaciamiento axilar completo (VAC).

Valoración de respuesta:

- Valoración clínica: realizada por médicos especialistas en mastología tras dos ciclos de la neoadyuvancia y luego de finalizada la misma, en seguimiento continuo con el servicio de oncología clínica.
- Valoración imagenológica: el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Santojanni realizó esta evaluación, con mamografía y ecografía mamaria-axilar, antes de iniciar la neoadyuvancia y luego de finalizar. Se emplearon los criterios de respuesta de RECIST¹⁴, definidos como: respuesta completa, ausencia clínica e imagenológica del tumor; respuesta parcial, reducción mayor o igual al 30% de la suma de los diámetros de la lesión principal; lesión estable (EE), no cumple los criterios de respuesta parcial ni progresión; progresión (PRO), aumento de al menos un 20% de la suma de los diámetros de la lesión principal, aumento absoluto de 5mm de la suma de los diámetros, o aparición de una nueva lesión, única o múltiple. Debido a la poca disponibilidad de la RMN en el ámbito público no fue posible realizar este estudio en todas las pacientes. Por lo que no se analizaron sus hallazgos en el análisis de este trabajo.
- Valoración anatomopatológica: el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santojanni utilizó las guías de recomendación ASCO/CAP (Sociedad Americana de Oncología Clínica/ Colegio Americano de Patólogos) del 2010. Entonces, la evaluación del lecho tumoral en la pieza quirúrgica se realizó de acuerdo con el índice RCB (Residual Cancer Burden); las variables a evaluar son: diámetro mayor y menor del lecho tumoral, porcentaje de células tumorales infiltrantes, porcentaje de celularidad tumoral de carcinoma intraductal, número de ganglios totales, número de ganglios positivos y tamaño de la metástasis mayor.¹⁵ Esos valores se ingresan en el sitio web del MD Anderson, y se calcula el índice. Los resultados posibles son:

RCB-0: Respuesta patológica completa (RPC)

RCB-1: Lesión residual mínima. Respuesta parcial mayor.

RCB-2: Respuesta no deseada. Respuesta parcial menor.

RCB-3: Lesión residual extensa. Quimiorresistencia.

En el análisis de nuestro trabajo se agruparon estas pacientes en 3 grupos: 1- Respuesta completa (RCB-0); 2- Respuesta parcial (RCB-1y2); 3- Enfermedad estable o progresión (RCB-3).

Esquemas terapéuticos de neoadyuvancia:

Los esquemas de tratamiento neoadyuvante han variado, de acuerdo con la disponibilidad de nuevas drogas.

- Cáncer de mama triple negativo: hasta junio del 2019, se utilizó el esquema quimioterápico de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos. Luego, y hasta la actualidad, se realiza el esquema de AC (A: antraciclinas; C: ciclofosfamida)-taxanos: doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos, y luego, paclitaxel (175 mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos o dosis densas (80 mg/m²) semanal por 12 ciclos. Sin embargo, en las pacientes con sospecha clínica de posible mutación del gen BRCA, se indica el esquema de carboplatino-paclitaxel antes mencionado.^{17,18}
- Cáncer de mama Her2 Neu positivo: entre 2014 y 2015, se utilizó el esquema de AC-taxanos: doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos; solo se indicaba trastuzumab en adyuvancia.¹⁶ Desde noviembre de 2015, se sumó al esquema anterior 4 ciclos de docetaxel (100 mg/m²) y trastuzumab (8 mg/kg dosis de carga y 6 mg/kg dosis de mantenimiento) cada 21 días. Desde noviembre de 2017 y hasta la actualidad, se indica terapia biológica dual con trastuzumab (8 mg/kg dosis de carga y luego 6 mg/kg dosis de mantenimiento) y pertuzumab (840 mg dosis de ataque y 420 mg dosis de mantenimiento), asociado a docetaxel (100 mg/m²). En el caso de Her2 puros se añade carboplatino (AUC 5-6) cada 21 días por 4 ciclos.^{17,18}
- Tumores luminales A y B Her2 negativo: se utilizó esquemas basados en antraciclinas y taxanos: TAC (docetaxel 80 mg/mg + doxorubicina 50 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² cada 21 días x 4-6 ciclos) o el de AC-taxanos antes mencionado.^{17,18}

Muestreo y análisis estadístico

El muestreo fue consecutivo. Las variables numéricas se describen con mediana y percentilos 25%-75% (IQR), y las variables cualitativas se describen con números absolutos y porcentajes.

Para comparar las características entre las pacientes según su respuesta al tratamiento (variable ordinal) se utilizó test de chi cuadrado para tendencias o Kruskal-Wallis, según la naturaleza de las variables explicativas. Para las comparaciones múltiples se empleó Tukey para las variables cuantitativas y Bonferroni para las cualitativas.

Todos los test fueron realizados a dos colas, y se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el software R versión 4.0.2.

Aspectos éticos

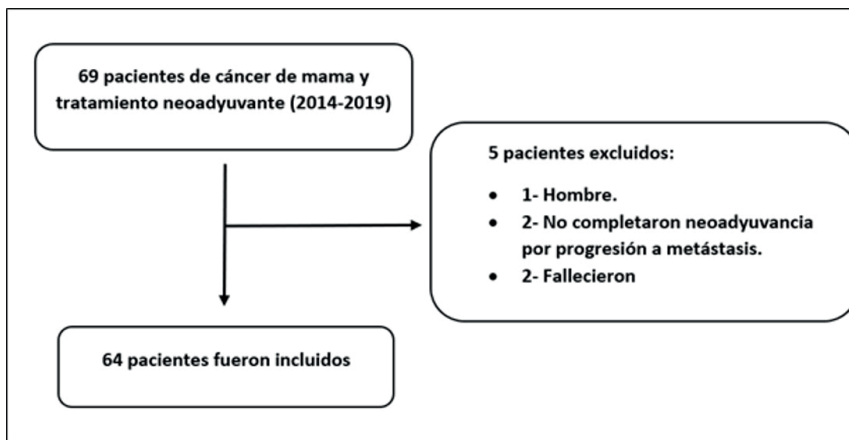
El presente estudio se realizó respetando las consideraciones relativas al cuidado de los participantes en investigación clínica incluidas en la Declaración de Helsinki, y de acuerdo con la Guía para Investigaciones en Salud Humana (Resolución 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación. Se trata de un estudio retrospectivo, por lo cual no existe riesgo de complicaciones, asociadas al tratamiento, para el paciente. Toda la información obtenida fue usada por los investigadores bajo estricta confidencialidad, según lo enunciado en la Ley 25.326 de protección de datos.

RESULTADOS

Características clínicas y oncológicas

Durante el período se evaluó un total de 69 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Luego de aplicar los criterios de selección, 64 pacientes fueron incluidas (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes potencialmente incluibles en el estudio



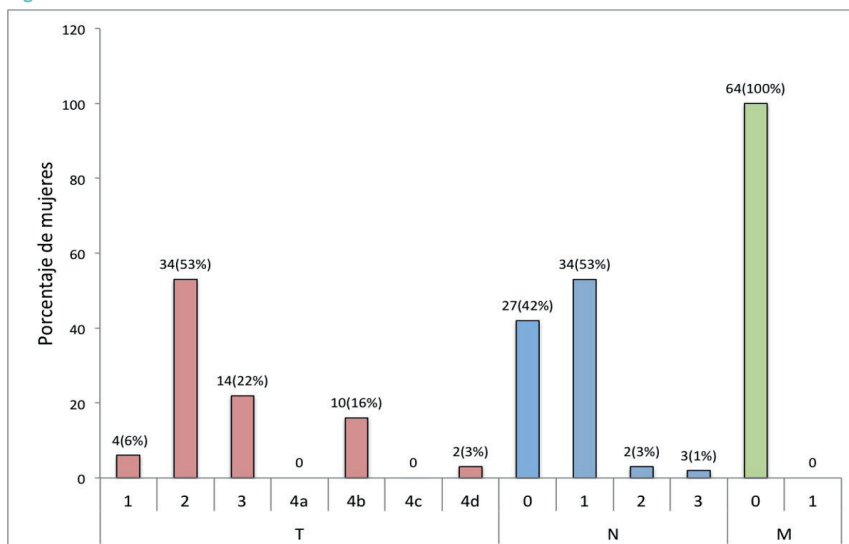
La población está representada por mujeres con una mediana de edad de 50 (IQR 44-60) años. Entre los antecedentes personales se destaca que 25%¹⁶ tenían factores de riesgo cardiovasculares y 5%³ oncológicos. En relación con los antecedentes familiares, 31%²⁰ presentó antecedentes de cáncer de mama, y 11%⁷ antecedentes de otros tumores malignos de estómago, colon, páncreas y ovario.

El 49%³¹ de las mujeres eran menopáusicas al momento del diagnóstico, cuya mediana de edad fue de 48 (IQR 44-50) años. El 80%⁵¹ tenía antecedente de lactancia, y el 37%²⁴ había recibido algún tratamiento hormonal.

La mediana de tiempo de demora en la consulta fue de 3 (IQR 2-6,25) meses. En 84%⁵⁴, el diagnóstico surgió a partir de la detección durante el autoexamen mamario. La mediana de tamaño tumoral fue de 4 (IQR 2,88-5) cm. En 57,8%³⁷ se diagnosticó afectación ganglionar por clínica y estudios de imágenes, de las cuales 92%³⁴ eran N1, 5%² N2 y 3%¹ N3. Se presenta en la figura 2 la distribución según estadio clínico.

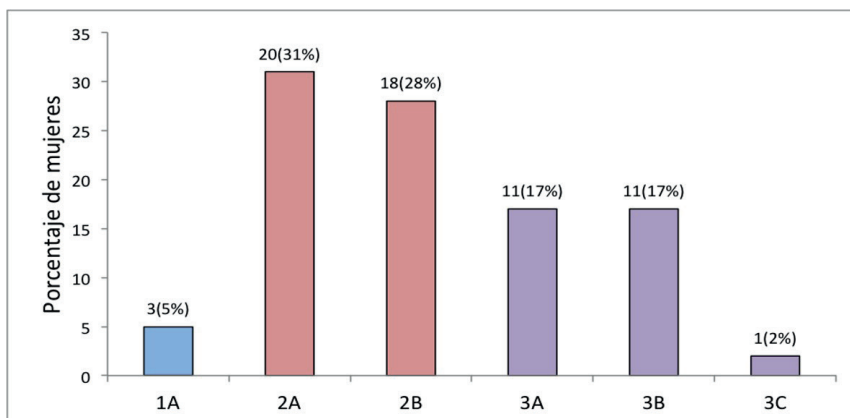
La mayor parte de los casos corresponden a estadios clínicos entre IIA y IIIB (cIIA y cIIIB), como se muestra en la figura 3.

Figura 2. TNM



En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de mujeres, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentaje

Figura 3. Estadios tumorales

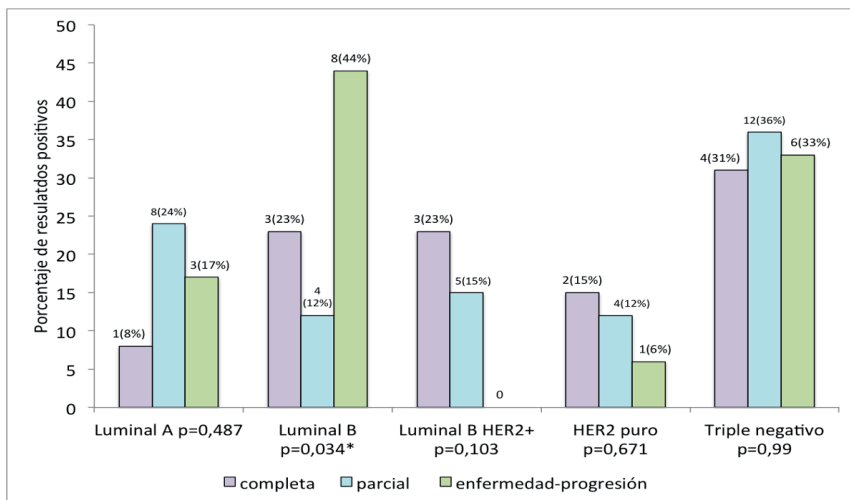


En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de mujeres, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentaje

Respuesta anatomopatológica

De los 64 casos incluidos, 12 fueron luminal A, 15 luminal B, 8 luminal B Her2, 7 Her2 puro y 22 triple negativo (figura 8). El 20%¹³ tuvo respuesta patológica completa, el 51%³³ respuesta parcial y el 29%¹⁸ respuesta estable o progresión.

Figura 8. Comparación del tipo de respuesta patológica según subtipo tumoral.



En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de la inmunohistoquímica, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentajes. "Enfermedad-progresión" se refiere a enfermedad estable o progresión, tomado en conjunto. El p valor compara dentro de cada receptor la proporción entre los distintos tipos de respuesta. *diferencia entre respuesta parcial y enfermedad-progresión p=0,015

En las tablas 1 a 2 y en las figuras 4 a 9 se comparan las características entre las pacientes de acuerdo con estos tres tipos de respuesta. Dentro de los datos más sobresalientes, aquellas mujeres luminal B y HER2 positivo tuvieron mejor respuesta. En la tabla 3 se compara a los subtipos tumorales clasificados según el tipo de respuesta patológica que presentaron.

Tabla 1. Comparación de las características basales de las pacientes según la respuesta patológica luego de la neoadyuvancia.

Característica	respuesta completa n=13	respuesta parcial n=33	estable-progresión n=18	p valor
Edad ¹	45,0 (39,0-54,0)	53,0 (45,0-64,0)	50,0 (46,0-57,7)	0,276
Menopausia ²	4 (30)	18 (54,5)	9 (50,0)	0,344
Tratamiento hormonal ²	6 (46,2)	14 (42,4)	4 (22,2)	0,280
Lactancia ²	10 (76,9)	25 (75,8)	16 (88,9)	0,517
Diagnóstico de nódulo en autoexamen ²	12 (92,3)	28 (84,8)	14 (77,8)	0,543
Demora en la consulta meses ¹	3,0 (2,0-12)	3,0 (2, 0-6,0)	5,0 (46,0-50,0)	0,663
Nuligesta ²	1 (7,7)	4 (12,1)	1 (5,6)	0,724
Antecedentes ²				
Personales cardiovasculares ²	4 (30,8)	7 (21,2)	5 (27,8)	0,757
Personales oncológicos ²	0 (0)	3 (9,1)	0 (0)	0,228
Familiares ca. mama ²	3 (23,1)	11 (33,3)	6 (33,3)	0,776
Familiares ca. estómago, colon, ovario, páncreas ²	1 (7,7)	3 (9,1)	3 (16,7)	0,650

¹ mediana (RIC) ² frecuencia absoluta y relativa (%) Ca.= cáncer.

Tabla 2. Comparación de las características de la biopsia de las pacientes según la respuesta patológica luego de la neoadyuvancia.

Característica de las biopsias	respuesta completa n=13	respuesta parcial n=33	estable-progresión n=18	p valor
Tamaño tumoral en cm ¹	4,0 (2,5-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (2,2-5,0)	0,643
Tipo histológico ²				
CDI	12 (92,3)	26 (78,8)	18 (100)	0,227
CLI	0 (0)	3 (9,1)	0 (0)	
Otros	1 (7,7)	4 (12,1)	0 (0)	
Grado histológico ²				
1	1 (7,7)	1 (3,0)	0 (0)	0,614
2	5 (38,5)	8 (24,2)	12 (66,7)	
3	7 (53,8)	24 (72,7)	12 (66,7)	
TILS ²				
Ausentes	7 (53,8)	23 (69,7)	10 (55,6)	0,393
Escasos	5 (38,5)	5 (15,2)	7 (38,9)	
Moderados	1 (7,7)	3 (9,1)	0 (0)	
Abundantes	0 (0)	2 (6,1)	1 (5,6)	
ILV	0 (0)	5 (15,2)	3 (16,7)	0,308
Cirugía mamaria Mastectomía ²	10 (76,9)	29 (87,9)	17 (94,4)	0,345
Cirugía axilar Vaciamiento ²	10 (79,9)	30 (90,9)	18 (100)	0,094

¹ mediana (RIC) ² frecuencia absoluta y relativa (%) CDI=carcinoma ductal invasor; 2=CLI carcinoma lobulillar invasor; 3= otros tipos; TILS= Linfocitos intratumorales en biopsia inicial; ILV= invasión linfovascular.

Tabla 3. Comparación de subtipo tumoral según tipo de respuesta patológica a la neoadyuvancia.

	Luminal A n=12	Luminal B n=15	Luminal B Her2 n=8	Her2 Puro n=7	Triple Negativo n=22
Respuesta completa	1 (8%)	3 (20%)	3 (38%)	2 (29%)	4 (18%)
Respuesta parcial	8 (67%)	4 (27%)	5 (62%)	4 (57%)	12 (45%)
Enf. Estable/Progresión	3 (25%)	8 (53%)	0 (0%)	1 (14%)	6 (27%)

DISCUSIÓN

La neoadyuvancia en el tratamiento del cáncer de mama forma parte de las modalidades terapéuticas que mayor interés ha despertado en los últimos años en Oncología. Esto se debe a las ventajas que ofrece, como aumentar las indicaciones de cirugía conservadora, iniciar el tratamiento sistémico en forma precoz para erradicar las micrometástasis, y evaluar la respuesta in vivo de los tumores, para evaluar una nueva estrategia de tratamiento en aquellas pacientes que no responden. Por este motivo, resulta interesante estudiar las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con cáncer de mama, los factores pronósticos y predictivos de los tumores, según el tipo de respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, ya que permitiría, en el futuro optimizar los tratamientos en forma más específica y dirigida.¹⁹

Nuestra serie evaluó pacientes con una mediana de edad de 50 años; el 51% eran premenopáusicas. Esta cohorte demuestra ser más joven que la población habitualmente afectada por un carcinoma de mama.² Se analizaron los antecedentes personales y familiares oncológicos, tratamiento hormonal previo, paridad y lactancia. Con respecto a la lesión mamaria, se evaluó si la detección fue realizada por medio del autoexamen mamario, o no, y el tiempo de espera hasta llegar a la consulta. Se halló una proporción importante de lesiones voluminosas, con una mediana de tamaño tumoral, evaluado por ecografía, de 4 cm. Resulta lógico que una mayor relación tamaño tumoral-volumen mamario conlleva la indicación del tratamiento neoadyuvante, en especial cuando no hay otra contraindicación para una cirugía conservadora.

Las características histológicas de los tumores coincidieron en la indicación de quimioterapia.²⁰ Se halló con mayor frecuencia carcinoma ductal infiltrante (87,5%) e intermedio-alto grado (96,8% grado II/III). Los factores asociados a peor pronóstico que se hallaron fueron:

afectación ganglionar (56%), RE- (50%), RP- (57,8%), Her2 + (23,4%) y Ki 67 elevado (67,2%).

Debido al carácter retrospectivo del estudio, y al largo periodo de evaluación, no existe homogeneidad en los protocolos de quimioterapia, aunque el 58% de las pacientes recibieron un esquema basado en antraciclinas y taxanos. Los esquemas de neoadyuvancia se han modificado a lo largo del tiempo, desde monoterapias a tratamientos combinados o secuenciales. Tras los resultados de los estudios NSABP B-27, ECTO, GEPARUO y el ensayo Aberdeen, existe consenso a favor de esquemas de quimioterapia secuencial de antraciclinas y taxanos.²¹⁻²⁴ De igual forma, 4 pacientes Her2, tratadas antes del 2015, no recibieron trastuzumab neoadyuvante. El beneficio del uso de trastuzumab en cuanto a la respuesta de tumores con sobreexpresión de Her-2 ha quedado claramente demostrado, aumentando el porcentaje de casos con respuesta patológica completa de un 20-30% a un 40-60%.^{25,26}

La exploración clínica ha sido considerada poco útil para la evaluación de la respuesta tumoral, ya que subestima frecuentemente el volumen residual. Por otra parte, los fenómenos de edema, necrosis y fibrosis post quimioterapia pueden distorsionar la evaluación del tamaño.^{27,28}

En nuestra serie no se pudo demostrar el beneficio de la neoadyuvancia en aumentar el porcentaje de cirugías conservadoras debido a que un grupo importante de pacientes, aun luego de presentar respuesta clínica, solicitaron cirugías radicales por temor a la enfermedad y su eventual riesgo de recaída.

El tratamiento neoadyuvante se utilizó inicialmente en pacientes con cáncer de mama operables, de mayor tamaño tumoral o estadios localmente avanzados. En estos casos, ha demostrado su eficacia frente a la adyuvancia, mostrando resultados equivalentes en cuanto a supervivencia, pero con una mayor tasa de cirugía conservadora.^{28,29} En los últimos años se ha ampliado la indicación de neoadyuvancia a pacientes con tumores iniciales y operables, pero con biología tumoral agresiva (alto grado histológico, elevado índice de proliferación, receptores hormonales negativos, Her2 positivo). En nuestro estudio, las indicaciones de neoadyuvancia más frecuentes fueron similares a lo presentado en el resto de la bibliografía, como tumores con inmunofenotipos agresivos (triple negativos y sobreexpresión del Her2) y tumores localmente avanzados luminales A y B.

Sin embargo, no todos los tumores presentan la misma quimiosensibilidad. Las principales diferencias en la respuesta patológica no se basan en el tamaño tumoral sino en los diferentes perfiles tumorales.^{30,31} En nuestro estudio, el tamaño tumoral confirmó no ser relevante para estimar la respuesta a la neoadyuvancia (Tabla 2). Por otra parte, en coincidencia con la bibliografía internacional, los subtipos tumorales con mayor tendencia a responder a la neoadyuvancia fueron los Her2 positivos y triples negativos. En estas pacientes con tumores pequeños el uso de esta modalidad terapéutica se fundamenta en la teoría que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, en contraposición a lo que defendió Halsted.³²

No todas las pacientes se beneficiarán con neoadyuvancia debido a que el cáncer de mama presenta una gran heterogeneidad. En teoría, la identificación, validación y aplicación de determinados factores predictivos en las biopsias pretratamiento ayudarán a asegurar que sólo aquellas pacientes que realmente se benefician reciban un tratamiento apropiado.

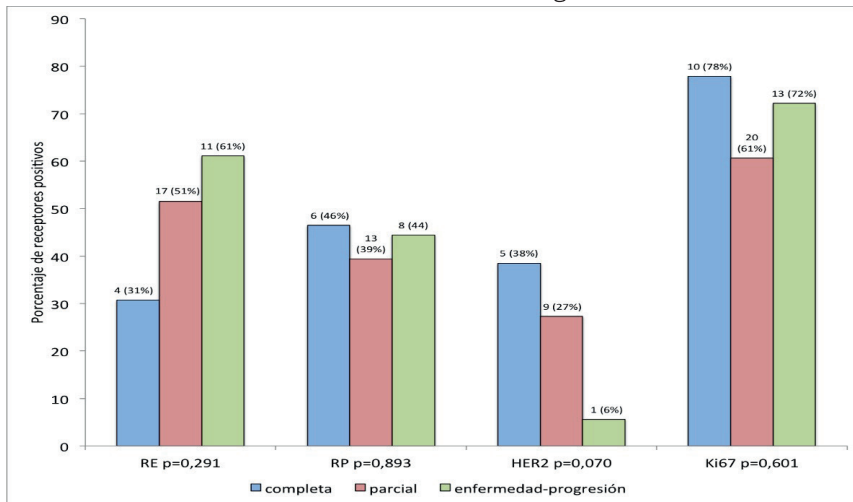
Se han identificado diferentes variables clínico-patológicas como factores predictivos de la respuesta a la neoadyuvancia. Como se mencionó con anterioridad, al evaluar la edad de las pacientes se evidencia una ligera tendencia a la respuesta patológica completa en mujeres más jóvenes, con una edad promedio de 45 años, mientras que en aquellas que tuvieron enfermedad estable/progresión fue de 50 años. Esto podría deberse a la mayor frecuencia de tumores quimiosensibles, triple negativos y Her2 positivos, en mujeres jóvenes.

Los antecedentes de paridad, lactancia, tratamiento hormonal (ACO/TRH) y estado menopáusico no estuvieron asociados al tipo de respuesta patológica en nuestro estudio. De igual forma, al analizar los antecedentes familiares y personales, oncológicos y cardiovasculares (DBT-HTA-obesidad-TBQ), no se encontró asociación con el tipo de respuesta.

A diferencia de la publicación de Rastogi et al., nuestro estudio no mostró diferencias en cuanto a la tasa de respuesta patológica completa en relación con el tamaño tumoral.³³ Por otro lado, la menor afectación ganglionar no pudo demostrar tener una mejor respuesta a la neoadyuvancia. Se debe tener presente que el tipo de respuesta sobre el lecho tumoral puede ser diferente al axilar.³⁴

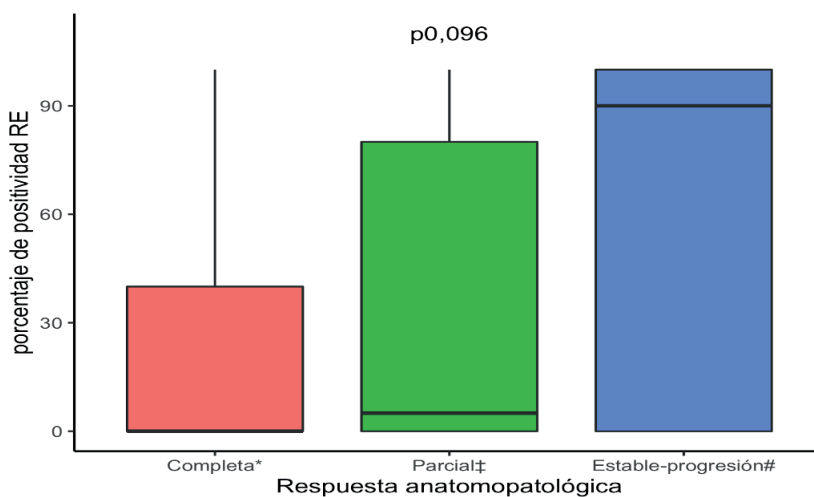
Los carcinomas de tipo lobulillar presentan una peor evolución. Varios estudios informan, que independientemente al esquema de quimioterapia utilizado, la tasa de respuesta completa es menor en

Figura 4. Comparación de la positividad de receptores de la biopsia percutánea según el tipo de respuesta patológica



En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de receptores positivos, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentajes. El p valor compara dentro de cada receptor la proporción entre los distintos tipos de respuesta.

Figura 5. Porcentaje de positividad de receptor de estrógenos en la biopsia percutánea por tipo de respuesta patológica



Mediana (RIC) *0 (0-40) † 5 (0-80) #90 (0-100)

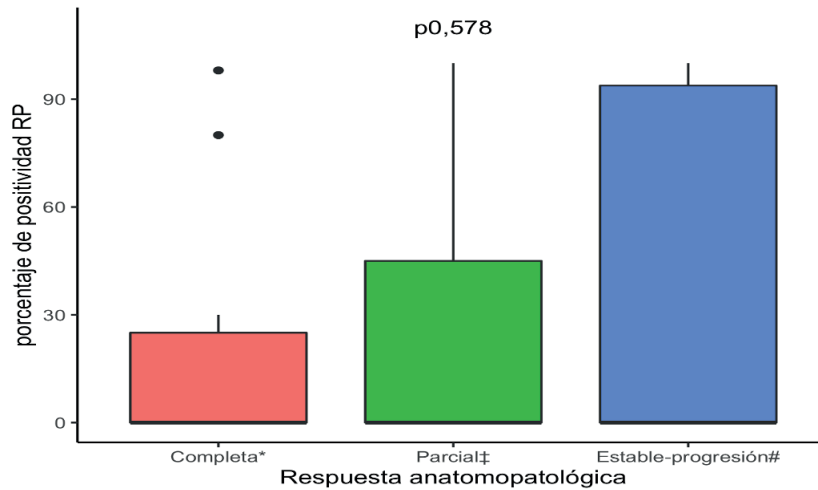
estos casos (1-3% versus 8-15%).³⁵ Esto no se reproduce en nuestro estudio, probablemente por la pequeña muestra de pacientes con este diagnóstico (n:3).

Otros factores predictivos de buena respuesta a la neoadyuvancia son alto grado histológico (GH2-3), elevado índice mitótico y alta índice de proliferación.³⁶ La detección de linfocitos intra-tumorales en el cáncer de mama ha demostrado ser de gran valor en los últimos años, ya que la presencia de éstos estaría asociada a una mejor respuesta patológica. Sin embargo, no se pudo demostrar en nuestro análisis.

Al igual que otros estudios publicados, la ausencia de receptor de progesterona (69%) y receptor de estrógeno (54%) se correlacionó con una respuesta patológica completa (figura 4). Por otra parte, a mayor porcentaje de positividad de receptores hormonales mayor fue la asociación con enfermedad estable y progresión (figura 5 y 6).

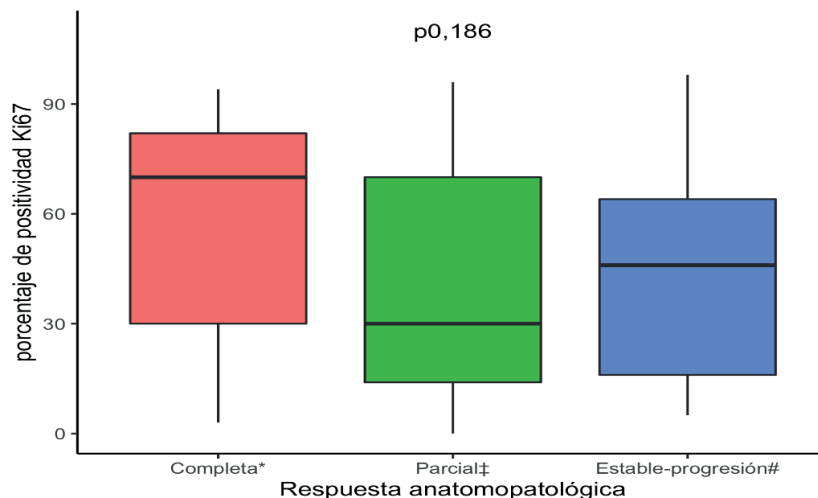
En nuestra serie, el 38% de los tumores con sobreexpresión del Her2 presentó respuesta patológica completa. En el año 2005 Rouzier et al. encontraron esta tasa de respuesta más elevada en los tumores Her2 + (45%) sin el uso de trastuzumab en neoadyuvancia. Posteriormente, con la introducción del trastuzumab y luego pertuzumab la tasa de respuesta en Her2 + ha aumentado considerablemente.^{22,37}

Figura 6. Porcentaje de positividad de receptor de progesterona en la biopsia percutánea por tipo de respuesta patológica



Mediana (RIC) *0 (0-25) ‡0 (0-45) #0 (0-94)

Figura 7. Porcentaje de positividad de Ki67 en la biopsia percutánea por tipo de respuesta patológica.



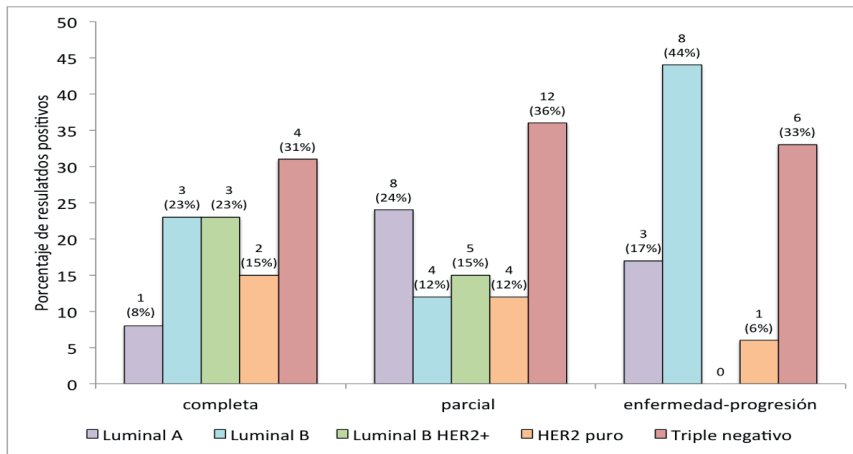
Mediana (RIC) *70 (30-82) ‡30 (14-70)
#46 (16-64)

El Ki 67 tiene un valor predictivo independiente y es un marcador viable en la práctica clínica. Se observó una tendencia a una mejor respuesta en aquellos tumores con Ki67 elevado.³⁸

Perou et al. estudiaron la diversidad biológica del cáncer de mama identificando determinados subtipos tumorales según un patrón de expresión génica mediante el uso de microarrays de DNA.³ Se identificaron 4 subgrupos, tumores luminales A y B (relacionados con la expresión de RH) y tumores Her2 + y triples negativos (derivados de tumores con receptores hormonales negativos). Éstos presentan diferencias en cuanto al tipo de respuesta patológica a la neoadyuvancia y al pronóstico. En nuestro trabajo, el 69% de las respuestas patológicas completas correspondió a tumores triple negativos o con sobreexpresión del Her2. Mientras que el 61% de los casos que no tuvieron la respuesta deseada, por estabilidad o progresión, fueron luminales A y B Her2 negativo.

Nuestro trabajo tiene varios puntos de interés. Primero, aborda un tema poco explorado en nuestra región. Luego, refuerza el concepto de que la respuesta patológica completa está relacionada con las características intrínsecas de los tumores, presentando los tumores triple negativos y Her2+ una mejor

Figura 9. Descripción de la frecuencia de cada subtipo tumoral según el tipo de respuesta patológica.



En la figura se muestra en el eje de las y el porcentaje de la inmunohistoquímica, dentro de cada columna se observa la frecuencia absoluta y entre paréntesis la frecuencia relativa en porcentajes. "Enfermedad-progresión" se refiere a enfermedad estable o progresión, tomado en conjunto.

CONCLUSIÓN

La forma de presentación del cáncer de mama es heterogénea, motivo por el cual la respuesta al tratamiento neoadyuvante está condicionada por las características intrínsecas de cada paciente y tumor.

No se encontró una clara asociación entre características clínicas basales de la paciente como paridad, lactancia, tratamiento hormonal previo, estado menopáusico y antecedentes personales/familiares oncológicos, y el tipo de respuesta patológica.

El tamaño tumoral no fue predictivo de respuesta en nuestro estudio. No se pudo demostrar el poder predictivo del compromiso ganglionar.

La ausencia de receptores hormonales, la sobreexpresión de Her2 y el subtipo tumoral fueron identificados como factores predictivos independientes de respuesta patológica. Las pacientes con buena respuesta tuvieron mejor pronóstico en todos los subtipos tumorales.

Teniendo en cuenta lo discutido previamente, y en base al tamaño de la muestra analizada se podrían definir tendencias de comportamiento según características de la población. Pero no se podrían extrapolar estos resultados a la población general. Para lograr datos más consistentes sería necesario aumentar el número de pacientes a evaluar.

respuesta que los tumores receptores hormonales positivos³⁹ Nuestro trabajo, tiene, también, limitaciones, se relacionan con las desventajas propias de un estudio retrospectivo y de pequeño número de pacientes. Ese bajo número muestral podría asociarse a falta de poder estadístico para encontrar asociaciones entre las variables exploradas y el tipo de respuesta patológica.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Melissa M. Center, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics [Internet]. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2011;61:69–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107> ◀◀
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018;68:394–424. ◀◀◀
3. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours [Internet]. Nature. 2000;406:747–752. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/35021093> ◀◀◀◀◀
4. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98:10869–10874. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.191367098> ◀
5. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic Significance of Progesterone Receptor–Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer [Internet]. Journal of Clinical Oncology. 2013;31:203–209. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.43.4134> ◀◀
6. Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O, et al. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement [Internet]. The Oncologist. 2019;24:603–611. Available from: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0228> ◀
7. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points—the challenge of statistical validation [Internet]. Nature Reviews Clinical Oncology. 2010;7:309–317. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.43> ◀◀
8. Keegan THM, DeRouen MC, David J Press, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women [Internet]. Breast Cancer Research. 2012;14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/bcr3156> ◀
9. Institute NC, National Cancer Institute. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition [Internet]. Definitions. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.32388/b30ldk> ◀
10. Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD, et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy [Internet]. Cancer. 1998;83:1529–1539. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1529::aid-cnrc7>3.0.co;2-v](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1529::aid-cnrc7>3.0.co;2-v) ◀
11. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy [Internet]. The Lancet Oncology. 2018;19:40–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30904-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30904-x) ◀
12. Gilcrease MZ. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer [Internet]. Breast Diseases: A Year Book Quarterly. 2010;21:336–337. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breastdis.2010.10.048> ◀
13. Hammond MEH, Hicks DG. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents [Internet]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2015;139:970–971. Available from: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2015-0074-ed> ◀◀◀◀
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [Internet]. European Journal of Cancer. 2009;45:228–247. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026> ◀
15. Symmans WF, Fraser Symmans W, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy [Internet]. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:4414–4422. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.10.6823> ◀

16. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:3744–3752. ◀ ◀
17. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines for Patients® Invasive Breast Cancer. 2020. ◀
18. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann. Oncol.* 2020;31:1623–1649. ◀ ◀ ◀ ◀
19. 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;384:164–172. ◀
20. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment [Internet]. *Breast Care.* 2019;14:103–110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000499931> ◀ ◀
21. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [Internet]. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24:2019–2027. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.04.1665> ◀
22. Abdel-Razeq H, Saadeh SS, Abu-Nasser M, Abdulelah H, Marie L, Salam M, et al. Four cycles of adriamycin and cyclophosphamide followed by four cycles of docetaxel (NSABP-B27) with concomitant trastuzumab as neoadjuvant therapy for high-risk, early-stage, HER2-positive breast cancer patients. *Onco. Targets. Ther.* 2018;11:2091–2096. ◀ ◀
23. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer J-U, Dan Costa S, Gerber B, et al. Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPAR-DUO trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13:1434–1442. ◀
24. Gianni L. Feasibility and Tolerability of Sequential Doxorubicin/Paclitaxel Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Its Effects on Tumor Response as Preoperative Therapy [Internet]. *Clinical Cancer Research.* 2005;11:8715–8721. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0539> ◀ ◀ ◀ ◀
25. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer [Internet]. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23:3676–3685. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.07.032> ◀
26. Bria E, Furlanetto J, Carbone L, Brunelli M, Calio C, Nortilli R, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Heat Shock Protein 90 Overexpression, Ki67 Proliferative Index, and Topoisomerase II- α Co-amplification as Predictors of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab and Docetaxel [Internet]. *Clinical Breast Cancer.* 2015;15:16–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2014.05.004> ◀
27. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary SE, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13:1443–1449. ◀ ◀ ◀
28. Hage JA van der, van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien J-P, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, et al. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902 [Internet]. *Journal of Clinical Oncology.* 2001;19:4224–4237. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.22.4224> ◀
29. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. RESPONSE: Re: Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis [Internet]. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97:858–859. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji148> ◀
30. Susnjari S, Stamatovic L, Gavrilovic D, Minic I, Ursulovic T. The influence of breast cancer subtypes on response to anthracycline neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients [Internet]. *The Breast.* 2017;32:S81–S82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0960-9776\(17\)30266-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0960-9776(17)30266-7) ◀

31. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Dees EC, Calvo BF, Moore DT, et al. Locoregional control in locally advanced breast cancer using neoadjuvant chemotherapy followed by breast conservation [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:539–539. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.539 ◀◀◀◀
32. Halsted WS. THE RESULTS OF RADICAL OPERATIONS FOR THE CURE OF CARCINOMA OF THE BREAST.* [Internet]. *Annals of Surgery*. 1907;46:1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-190707000-00001> ◀
33. 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 [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:778–785. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.15.0235> ◀◀◀◀
34. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewski M, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2016;23:3467–3474. ◀◀
35. Delpech Y, Coutant C, Hsu L, Barranger E, Iwamoto T, Barcnas CH, et al. Clinical benefit from neoadjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-positive invasive ductal and lobular carcinomas [Internet]. *British Journal of Cancer*. 2013;108:285–291. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.557> ◀
36. Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer [Internet]. *The American Journal of Surgery*. 2009;198:520–525. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.06.004> ◀
37. Bianchini G, Kiermaier A, Bianchi GV, Im Y-H, Pienkowski T, Liu M-C, et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2017;19:16. ◀◀
38. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2017;13:843–857. ◀
39. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, 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;30:1796–1804. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Quería hacer un comentario y una pregunta. No era el objetivo del estudio, pero resulta curioso, y lo mencionó sobre el final, que no hayan logrado aumentar la tasa de cirugías conservadoras, como usted explicó, por el temor de las pacientes a la recaída. La pregunta es: si habría que evaluar la posibilidad de un sesgo en el mensaje del médico tratante, que provoque tal decisión en las pacientes. Porque de ser así, es algo que podría revertirse oportunamente, dado que es uno de los objetivos del tratamiento neoadyuvante y que hasta el momento estaría demostrado que la mastectomía no mejora la evolución en las pacientes que tienen una buena respuesta. ¿Puede ser esto una de las causales?

Dr. Méndez: Creo que en cualquier estudio pueden existir sesgos. Puntualmente, dentro de la unidad, somos bastante conscientes de que no hay una gran diferencia en el pronóstico entre una cirugía conservadora y una cirugía radical. Nosotros en cada una de las consultas a la paciente, más allá de brindarle la información médica, tratamos de acompañarla durante este proceso y le damos toda la información que consideramos correcta. Así que siempre, cuando creemos que es necesario y que es lo correcto, hacemos hincapié en que la posibilidad de hacer una cirugía conservadora hay que analizarla y tenerla en cuenta. A nosotros también nos sorprendieron estos resultados y tratamos de ver cuáles podrían haber sido algunas de las causas. Tenemos en cuenta que el tamaño tumoral inicial del diagnóstico fue de 4 cm y que la gran mayoría de nuestras pacientes tenían compromiso ganglionar. Estamos hablando en muchos de los casos de enfermedades localmente avanzadas. Dieciocho pacientes de las sesenta y cuatro tuvieron enfermedades estables o progresión y habría que analizar puntualmente cada caso como para ver qué fue lo que ocurrió con esa paciente. Pero partimos de la base de que, en términos generales, fueron tumores localmente avanzados. Hubo un gran número de pacientes con enfermedad esta-

ble o progresión. Tuvimos un pool de tres pacientes, que tenían antecedentes propios oncológicos. Una tenía un antecedente de cáncer de ovario, otra un cáncer de endometrio y otra un linfoma No-Hodgkin. Por más que uno quiera transmitir cierta seguridad, es bastante difícil para esas pacientes. Otro pool de pacientes, si mal no recuerdo fueron doce, tenían antecedentes de familiares cercanos con cáncer de mama. Entonces, en esos casos puntuales fue difícil. Pero nosotros tomamos conciencia en cada caso y tratamos de informar al paciente para brindarle el mejor tratamiento posible.

Dr. Cassab: Muy buen trabajo, muy completo. Ustedes evaluaron las asociaciones de respuesta de la neoadyuvancia. Estuve viendo que tenían muchos tumores luminales con tratamiento quimioterápico con antraciclinas y con taxanos. Le quiero preguntar: ahora, al ver las respuestas ¿Tienen protocolos como para ver a quién realizarle el acto hormonal neoadyuvante?

Dr. Méndez: Por lo pronto hemos tenido una paciente que no entró dentro de este período porque ya había cerrado este estudio. Ahora estamos iniciando con lo que es la hormonoterapia neoadyuvante, pero posteriormente al cierre de este trabajo.

Dr. Cassab: ¿Y algún protocolo? ¿Dividen a las pacientes por edad, por morbilidad o por algo en particular?

Dr. Méndez: Nosotros puntualmente no. Tenemos el servicio de oncología. Tendríamos que hablar con ellos para ver si tienen algún esquema como para terminar de definirlo en cada caso. Pero por lo pronto no tenemos un esquema.

Dr. Uriburu: Muy bien. Muchas gracias Dr. Méndez.