



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina I Odontologia

Programa 3139 Departament de Medicina

Identificación de los factores clínico-patológicos relacionados con la obtención de la respuesta completa patológica en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Validación del Residual Cancer Burden (RCB) como factor pronóstico

Tesis doctoral presentada por:

Vanesa Pons Sanz

Directores:

Prof. Ana Lluch Hernández

Dr. José Alejandro Pérez Fidalgo (Prof. Asociado)

Dr. Octavio Burgués Gasió (Prof. Asociado)

Febrero 2019

Agradecimientos

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de una forma u otra han contribuido a la realización de este trabajo de tesis.

En primer lugar, me gustaría mostrar mi gratitud a mis directores de tesis:

A la Dra. Ana Lluch Hernández no puedo hacer otra cosa que decirle GRACIAS. Ana, Gracias con mayúsculas por haber confiado en mí, por haberme permitido trabajar a tu lado y por haberme enseñado con tu ejemplo y trabajo diario cuál es la esencia de la Oncología: el paciente, su tratamiento desde un punto de vista multidisciplinar, innovador y, por encima de todo, con mucha empatía y cariño. Haber compartido estos años contigo ha sido una experiencia muy enriquecedora a nivel no sólo laboral sino también personal.

Al Dr. José Alejandro Pérez Fidalgo quisiera agradecerle su completa disponibilidad. Alejandro gracias por haber aportado ideas para la realización de este proyecto, por tu constante supervisión y motivación para continuar adelante y por tus sabios consejos. Gracias por haber sido mi confidente, mi amigo y por tu presencia siempre que te he necesitado.

Al Dr. Octavio Burgués Gascón quisiera agradecerle su esfuerzo y dedicación en la realización del estudio anatomopatológico que este trabajo ha requerido. Octavio gracias, además, por haber aportado a la elaboración de esta tesis tu meticulosidad, perfeccionismo y seriedad que tanto te caracterizan.

Además, quisiera expresar mi mayor gratitud a mis padres por haber dedicado completamente su vida a nuestro cuidado y desarrollo como personas sensatas y

responsables. Gracias por haberme ensañado lo que es realmente importante en la vida y por haberme inculcado una escala de valores que considero difícilmente mejorable.

En último lugar, pero no por ello menos importante, quisiera mostrar mi gratitud y enorme cariño al Dr. Álvaro Rodríguez Lescure. Álvaro qué te voy a decir que no sepa. Sabes que los años a tu lado fueron una etapa inolvidable en mi vida. Me ayudaste a formarme y crecer como oncóloga pero, mucho más allá, me ayudaste a disfrutar con lo que hacía. Me transmitiste tu devoción por el cáncer de mama y por el cuidado de las pacientes y sus familiares, de sus necesidades médicas pero también emocionales. Más allá de mi mentor, eres mi amigo, un buen amigo.

Índice

Listado de abreviaturas	6
Introducción.....	8
1.1- Tratamiento neoadyuvante vs adyuvante. Datos de eficacia	9
1.2-Esquemas terapéuticos	11
1.2.1 Quimioterapia	11
1.2.1.1 Antraciclinas	11
1.2.1.2 Taxanos	14
1.2.2 Agentes biológicos.....	23
1.2.2.1 Bevacizumab	23
1.2.2.2 Everolimus.....	26
1.2.2.3 Inhibidores de PARP.....	27
1.2.2.4 Bloqueo anti-HER2	28
1.3-Evaluación de la respuesta patológica a tratamiento neoadyuvante	40
1.4- Respuesta completa patológica	48
1.4.1 Definición	48
1.4.2 Factores predictivos de respuesta completa patológica.....	49
1.4.3 Valor pronóstico de respuesta completa patológica. Marcador subrogado de supervivencia	55
1.5- Tratamiento neoadyuvante: un nuevo modelo para la aprobación precoz de fármacos e identificación de nuevos biomarcadores.	59
Hipótesis	62
Objetivos.....	64
2.1 Objetivo primario:	64
2.2 Objetivos secundarios:.....	64
Metodología.....	66
4.1- Población de estudio	67
4.2- Evaluación patológica	68
4.3- Análisis estadístico	74
Resultados.....	76
5.1 Validación de RCB y comparación con Miller y Payne y RDBN	83
5.1.1. Supervivencia Global	83
5.1.1.1 Supervivencia Global para las pacientes con subtipo triple negativo	91
5.1.1.2 Supervivencia Global en pacientes con subtipo luminal sin sobreexpresión HER2	93
5.1.1.3 Supervivencia Global en pacientes con subtipo luminal con sobreexpresión HER2	95
5.1.1.4 Supervivencia Global para las pacientes con subtipo HER2 puro	96
5.1.1.5 Supervivencia Global para las pacientes con subtipo HER2 positivo.....	96
5.1.2. Supervivencia Libre de Enfermedad	98
4.1.2.1 Supervivencia libre de enfermedad para pacientes con subtipo triple negativo	105
4.1.2.2 Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con subtipo luminal sin sobreexpresión HER2	107
4.1.2.3 Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con subtipo luminal con sobreexpresión de HER2	109
4.1.2.4 Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con subtipo HER2 puro....	110
4.1.2.5 Supervivencia libre de enfermedad para pacientes con subtipo HER2 positivo	

.....	111
4.2. Identificación de los factores relacionados con la obtención de respuesta Patológica Completa.....	113
4.3 Análisis del valor pronóstico de la determinación de Ki 67 en la biopsia, pieza quirúrgica y variación entre ambas determinaciones	115
Discusión	127
Conclusiones.....	133
Bibliografía.....	135

Listado de abreviaturas

ABCSG	Austrian & Colorectal Cancer Study Group
AC	Adriamicina-ciclofosfamida
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanina Aminotransferasa
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartamo Aminotransferasa
BRCA 1-2	Breast Cancer 1-2
CMF	Ciclofosfamida-Metotrexate-5Fluorouracilo
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CDIS	Carcinoma Ductal in Situ
CVAP	Ciclofosfamida-Vincristina-Adriamicina-Prednisona
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor
ER	Estrogen Receptor
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Agency
FAC	5-Fluorouracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida
FEC	5-Fluorouracilo-Epirubicina-Ciclofosfamida
GEICAM	Grupo Español de investigación en Cáncer de Mama
HER	Human Epidermal Receptor
HR	Hazard Ratio
HRG	Heregulina
IC	Intervalo de Confianza
INR	International Normalized Ratio
ITL	Infiltración Tumoral Linfocitaria
LSN	Límite Superior de la Normalidad

MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MSDACC	MD Anderson Cancer Center
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PARP	Poli-ADP Ribosa Polimerasa
Pi3K	Fosfatidil-inositol-3 Kinasa
PR	Progesterone Receptor
PTEN	Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa
QNA	Quimioterapia Neoadyuvante
RCB	Residual Cancer Burden
RCp	Respuesta Completa Patológica
RDBN	Residual Disease in Breast and Nodes
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid tumors
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
RH	Receptores Hormonales
RLR	Recaída Locorregional
RS	Recurrence Score
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SG	Supervivencia Global
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
SLP	Supervivencia Libre de Progresión

1

Introducción

"La ciencia es la progresiva aproximación del hombre al mundo real"

Max Planck

El concepto de quimioterapia neoadyuvante (QNA) fue introducido en los años 70 por Ganesen y Scout haciendo referencia al tratamiento sistémico administrado previamente a la cirugía. Inicialmente la QNA en cáncer de mama se consideró exclusivamente en el tratamiento de pacientes con tumores localmente avanzados o inflamatorios, con el objetivo de aumentar la tasa de reseccabilidad. En los últimos años, sin embargo, el tratamiento preoperatorio se ha convertido también en una opción terapéutica en pacientes con tumores en estadios iniciales.

En este escenario son múltiples las ventajas que la QNA presenta frente al tratamiento adyuvante. En primer lugar, la QNA permite comprobar in vivo la sensibilidad del tumor al tratamiento administrado y monitorizar la respuesta al mismo, con posibilidad de modificar el esquema terapéutico en caso de progresión de

enfermedad. Permite, además, el inicio temprano del tratamiento sistémico, con actuación precoz sobre posibles implantes micrometastásicos. Finalmente, la administración de QNA permite conseguir una reducción del volumen tumoral, con aumento de la probabilidad de realización de cirugía conservadora.

El tratamiento preoperatorio constituye, además, un escenario perfecto en el que evaluar el papel de diferentes biomarcadores como factores predictivos y pronósticos, así como la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas, ya que en este contexto se pueden obtener resultados con un reducido número de pacientes y con un periodo de seguimiento considerablemente inferior al requerido en los ensayos clínicos de tratamiento adyuvante

El objetivo primario en la mayor parte de los estudios de neoadyuvancia es evaluación de la respuesta patológica. En este sentido, el valor pronóstico de la respuesta completa patológica (RCp) ha sido demostrado en múltiples estudios y metaanálisis, fundamentalmente en pacientes con tumores con alta tasa de proliferación. Recientemente la FDA ha desarrollado una guía con fines regulatorios, con el objetivo de permitir una aprobación precoz de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer de mama precoz basándose en el valor pronóstico de la RCp (1).

1.1- Tratamiento neoadyuvante vs adyuvante. Datos de eficacia

En los años 90 fueron varios los estudios fase III que compararon la quimioterapia adyuvante frente al tratamiento neoadyuvante en términos de eficacia,

administrando generalmente el mismo esquema terapéutico de forma previa o posterior al tratamiento quirúrgico (Tabla 1). El objetivo fue evaluar si la administración del tratamiento en el contexto neoadyuvante impactaba positivamente en la supervivencia global (SG). En este sentido, el estudio más amplio y con mayor relevancia fue el NABP B-18 (2), que comparó 4 ciclos de AC (adriamicina-ciclofosfamida) administrados como tratamiento preoperatorio o adyuvante. Se incluyeron 1.523 pacientes con un tamaño tumoral medio de 3,5 cm. La RCp únicamente fue documentada en 13% de las pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG ni en supervivencia libre de enfermedad (SLE), observando sin embargo un mayor beneficio del tratamiento neoadyuvante en el subgrupo de pacientes menores de 50 años (SG: Hazard Ratio (HR)=0,81, $p=0,06$; SLE: HR=0,85, $p=0,09$). Este estudio fue, además, uno de los primeros en demostrar el valor pronóstico de la RCp, dado que las pacientes que alcanzaron dicha respuesta presentaron datos favorables en cuanto a SG (HR=0,81, $p=0,06$) y SLE (0,85, $p=0,09$) en comparación con las pacientes que no la alcanzaron.

Tabla 1. Estudios de comparación de tratamiento pre y postoperatorio

Estudio	Tamaño muestral	Tumor	QT	Objetivo primario	Objetivos secundarios
NSABP B-18 (2)	493	T1-3, N0-1	ACx4	SG: 80 vs 81%, ns SLE: 67 vs 67%, ns	CC 68 vs 60%, $p= 0,001$ RLR 13 vs 30%, $p= 0,21$ RCp asociada a mejor SG y SLE RCp 13% pacientes
EORTC 10902 (3)	698	T1c-T4b	FECx4	SG: 82 vs 84%, ns	SLE 4a 63 vs 70, $p= 0,27$ RLR 5 vs 5%, ns RCp 4%
Metaanálisis (4)	3946	9 estudios aleatorizados	Esquemas basados en antraciclinas neo o adyuvantes	No diferencia SG ni SLE	RLR mayor en neoadyuvancia (HR=1,22, $p=0,015$) RCp 4-29%

RH: receptores hormonales; NS: no significativo; HR: Hazard ratio; CC: cirugía conservadora; RLR: recaída locoregional;

El estudio EORTC 10902 arrojó resultados similares (3). El esquema terapéutico utilizado fue FEC (5-fluorouracilo, ciclofosfamida y epirrubicina), incluyendo en este estudio pacientes con tumores inflamatorios. De nuevo, no se observaron diferencias significativas en SG, SLE ni en tasas de recaída locorregional (RLR).

En el año 2.005 se publicó un metaanálisis de 9 estudios aleatorizados, con 3.946 pacientes (4). En dicho metaanálisis Mauri y colaboradores obtuvieron resultados similares a los arrojados por los estudios fase III mencionados previamente, sin diferencias estadísticamente significativas en SG (HR 1,00, IC 95%, 0,90 a 1,12), SLE (HR 0,99, IC 95%, 0,91 a 1,07) ni recaída a distancia (HR 0,94, IC 95%, 0,83 a 1,06). Sin embargo, la tasa de RLR fue superior en el caso del tratamiento neoadyuvante (HR 1,22, IC 95%, 1,04 a 1,43). Ello puede deberse a la inclusión en este metaanálisis de varios ensayos en los que, en caso de respuesta clínica completa, no se practicaba intervención.

En base a todos estos datos, el tratamiento neoadyuvante es una posibilidad válida no sólo para pacientes con tumores localmente avanzados o inflamatorios, sino también para todos aquellos tumores en estadio precoz cuyas características biológicas los convierten en candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia sistémica.

1.2-Esquemas terapéuticos

1.2.1 Quimioterapia

1.2.1.1 Antraciclinas

Al igual que en el contexto adyuvante, uno de los primeros esquemas de QNA utilizados en cáncer de mama fue CMF, con tasas de RCp en torno al 10%.

A principios de los años 90s, se incluyeron en este contexto las antraciclinas, un grupo de antibióticos descubiertos en la década de los 60s por una empresa italiana, Farmitalia Research Laboratories, a partir de una cepa de *Streptomyces peuceticus*. La primera antraciclina aislada fue la daunorrubicina, especialmente eficaz en tumores hematológicos. En 1.969 la introducción por Arcamore y cols. de la mutación ATCC 27952 dió lugar al desarrollo de la doxorrubicina, útil no sólo en algunos tipos de leucemias y linfomas sino también en un amplio abanico de tumores sólidos.

Las antraciclinas se comportan como agentes intercalantes, que se insertan y unen a la doble hélice del ADN, interfiriendo con la replicación, transcripción y reparación del mismo. Diferentes estudios básicos han demostrado que las antraciclinas pueden generar radicales libre hidroxilo que ocasionan la ruptura del ADN, efecto alquilante y peroxidación de los lípidos celulares. Además, las antraciclinas alteran la estructura helicoidal del ADN dependiente de la inhibición de la Topoisomerasa 2.

Durante los más de 25 años durante los cuales las antraciclinas han sido utilizadas en cáncer de mama, múltiples ensayos clínicos han evaluado la eficacia de esta quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama estadio precoz. Inicialmente la mayor parte de ensayos se centraron en el contexto de la adyuvancia, donde un metaanálisis de Early Breast Cancer Trialist’s Collaborative Group publicado en 2005 (5) demostró que las antraciclinas son superiores a CMF en términos de SLE, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos. En este contexto 6 meses de quimioterapia adyuvante con un esquema con antraciclinas tipo FEC demostró una reducción del riesgo anual de muerte de de un 38% en mujeres menores de 50 años y aproximadamente en un 20% en pacientes entre 50-69 años en el momento del

diagnóstico, independientemente del uso de tamoxifeno, de la expresión del receptor de estrógeno (RE), de la afectación ganglionar y de otras características tumorales.

Uno de los primeros en evaluar el papel de las antraciclina como parte del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama fue grupo de Milán, con un estudio en el que 110 pacientes con tumores T3b-T4, consideradas inoperables recibieron 4 ciclos de adrimacina-vinblastina previos a tratamiento local, con una tasa de respuestas objetivas de 70 % (15% respuestas completas) y una supervivencia global de 53%, superior al 41% del control histórico con tratamiento local exclusivo (6). Una estrategia terapéutica similar fue posteriormente utilizada por Hortobagay et al en 52 pacientes con tumores localmente avanzados, no inflamatorios, que fueron tratadas con 3 ciclos de FAC en combinación con el Bacillus Calmette-Guérin, seguido de radioterapia o bien cirugía y radioterapia adyuvante (7). La tasa de respuesta objetiva en este estudio fue de 82%, de las cuales un 15% fueron respuestas completas.

Poco después, el tratamiento neoadyuvante con un esquema de antracilinas tipo FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) fue comparado frente a CMF en una muestra de 69 pacientes con tumores estadio IIIb que fueron tratadas con 3 ciclos de QNA, tras los cuales aquellas pacientes con respuesta clínica completa o enfermedad residual <2cm recibieron radioterapia, mientras que aquellas pacientes con enfermedad residual más extensa fueron sometidas a mastectomía radical, observando diferencias estadísticamente significativas en términos de respuesta completa patológica con preservación de la mama a favor del brazo con antraciclina (8).

Desde entonces, muchos otros estudios han evaluado de las antraciclinas como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, con unas tasas de RCp entre el 9-13%.

1.2.1.2 Taxanos

Los primeros taxanos en utilizarse en como tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama fueron el paclitaxel, derivado del árbol del Tejo europeo (*Taxus Baccata*) y el docetaxel, análogo semisintético del mismo. El mecanismo de acción de los taxanos se basa en la inhibición de la formación del huso mitótico mediante la unión a la beta-tubulina y estabilización de los microtúbulos y, por tanto, en la detención del ciclo celular en fase G2. En este sentido, diferentes estudios *in vitro* han demostrado que el docetaxel posee una afinidad tres veces superior al paclitaxel en su unión a la tubulina y posee, por tanto, una mayor potencia como agente estabilizador de microtúbulo. Por el Se ha demostrado, además, que los taxanos poseen un efecto angiogénico, siendo éste más evidente en el caso del paclitaxel cuando es administrado de forma semanal. Las principales toxicidades asociadas a la administración de taxanos son alopecia, astenia, neurotoxicidad, estomatitis, mucositis, artralgias, mialgias, retención hídrica y mielosupresión, frecuentemente en forma de neutropenia. De ellas, la retención hídrica y la neutropenia se asocian frecuentemente a la administración de docetaxel, mientras que las reacciones de hipersensibilidad y las artromialgias son más frecuentes en el caso de paclitaxel.

Son muchos los ensayos realizados con el objetivo de evaluar el papel de los taxanos en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. Los estudios más relevantes se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudios randomizados con administración preoperatoria de antraciclinas +/- taxanos

Estudio	Tamaño muestral	Tumor	Esquema terapéutico	Objetivo primario	Objetivos secundarios
Aberdeen (9)	162	>3 cm	Adaptado respuesta CVAP +/- Doc	RCp 16 vs 31%, $p=0,04$	SG 5a 78% vs 93%, $p=0,04$ SLE 5a 72% vs 90%, $p=0,04$
NABP B-27 (10)	411	T1c-3 N0 T1-3 N1	I: ACx4 - cirugía II: ACx4 - Doc x4 – cirugía III: ACx4 – cirugía – Docx4	SLE (II vs I): HR 0,92, $p=0,29$ SG (tres brazos) $p=0,76$	RLR (II/III vs I) HR 0,67, $p=0,02$ CC 62 vs 64%, NS RCp 9 vs 19, $p=0,0001$ RCp asociada con mejor SG (HR 0,36, $p<0,0001$) y SLE (HR 0,36, $p<0,0001$)
MDACC (11)	258	T1-3 N0-1	Ps – FAC (dosis según N0/N1) Pt – FAC	RCp 28,2 vs 15,7%, $p=0,02$	No diferencias en RCp entre las dos dosis de paclitaxel
ECTO (12)	1.355	T2-3 N0-1	A: Cirugía + A- CMF B: Cirugía + AT- CMF C: AT-CMF + Cirugía	SLE B vs A: HR 0,73, $P=0,03$ SLE B vs C: HR 1,21, $p=0,18$	CC A y B 34% vs C 65%, $p=0,001$ RCp (C) 20%
Metaanálisis (13)	2.455	7 estudios randomizados	Antraciclinas + taxanos concomitantes o secuenciales	RCp a favor de taxanos secuenciales (HR 1,73, $p=0,13$). No diferencia si concomitante (HR 1,04, $p=0,77$)	No diferencia en SLE (HR 0,91, $p=0,12$)

CVAP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; Doc: docetaxel; Ps: paclitaxel semanal; Pt: paclitaxel trisemanal; AT: adriamicina + paclitaxel; CMF: ciclofosfamida + metotrexate + 5-FU; CC: cirugía conservadora; NS: no significativo.

Estos estudios demuestran que la incorporación de los taxanos a la QNA proporciona un aumento estadísticamente significativo en la tasa de RCp en comparación con esquemas sin taxanos.

Uno de los primeros estudios en evaluar el papel de los taxanos como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama fue el estudio de Aberdeen (9). Se trata de un estudio en el que se incluyeron 162 pacientes con cáncer de mama con un tamaño tumoral >3 cm o localmente avanzado, que fueron tratadas inicialmente con cuatro ciclos del esquema CVAP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona). Las pacientes que presentaron una respuesta clínica parcial o completa fueron aleatorizadas 1:1 a recibir cuatro ciclos adicionales del mismo esquema o bien de docetaxel. Por el contrario, las pacientes no respondedoras fueron tratadas con cuatro ciclos de docetaxel. Un 65% de las pacientes presentaron respuesta clínica. En este estudio se alcanzó el objetivo primario, RCp, que fue significativamente superior en el brazo con docetaxel (16% vs 31%, $p=0,04$). La adición de docetaxel se asoció, además, a un incremento estadísticamente significativo en la SG y SLE. En las pacientes no respondedoras, la RCp fue de 2%.

El NSABP B-27 (10) incluyó 2.411 pacientes con cáncer de mama T1-3 N0-1, que fueron aleatorizadas a recibir: cuatro ciclos de AC seguidos de cirugía; cuatro ciclos de AC seguidos por cuatro ciclos de docetaxel y cirugía o cuatro ciclos de AC administrado de forma neoadyuvante, cirugía y cuatro ciclos de docetaxel adyuvante. Todas las pacientes recibieron tamoxifeno desde el primer día de la quimioterapia. La adición de docetaxel como tratamiento neoadyuvante se asoció con una mayor tasa de respuesta completa clínica (64% frente a 40%, $p<0,001$) y RCp (26% frente a 14%, $p<0,001$), en comparación con el grupo de pacientes que recibieron sólo AC preoperatorio (brazos I y III). No hubo, sin embargo, diferencias en la tasa de cirugía conservadora (63% en el brazo neoadyuvante con docetaxel frente a 62% en el de sólo AC). La adición de docetaxel no impactó significativamente en la SLE cuando se

analizaron todas las pacientes de forma global, pero sí en el subgrupo de pacientes con RCp (HR 0,71, $p=0,007$).

El estudio realizado en el MDACC (11) tuvo como objetivo comparar la eficacia de paclitaxel administrado de forma semanal o trisemanal en combinación con antraciclinas en términos de RCp en mama y axila en pacientes con cáncer de mama estadios I-III A. En este estudio se utilizaron dos dosis diferentes de taxanos en función de la presencia o no de infiltración ganglionar. La RCp fue superior en el grupo de pacientes en las que el paclitaxel fue administrado de forma semanal (28,2% vs 15,7%, $p=0,02$), si bien no hubo diferencias entre las dos dosis de paclitaxel.

El estudio ECTO (12) es posiblemente el más relevante en este sentido. En este estudio fue diseñado en 1.996 y tuvo como objetivo valorar la eficacia de la adición de paclitaxel a un régimen quimioterápico basado en antraciclinas y comparar su eficacia administrado de forma neoadyuvante. Con este objetivo 1.355 pacientes con diagnosticadas de cáncer de mama operable fueron randomizadas a recibir cirugía seguida de doxorubicina a dosis de 75 mg/m² seguido de CMF (rama A), cirugía seguida de paclitaxel (200 mg/m²), seguido de doxorubicina (60 mg/m²) y ello seguido de CMF (rama B) o bien el mismo esquema administrado en la rama B pero administrado de forma neoadyuvante, seguido de cirugía (rama C). Los dos objetivos primarios fueron la evaluación de la supervivencia libre de recaída en relación con la adición o no de taxanos (comparación de rama B vs A) y según la administración del mismo esquema terapéutico de forma neoadyuvante (comparación de rama B vs C). Este estudio demostró la eficacia del paclitaxel en cuanto a incremento en la supervivencia libre de recaída (HR 0,73; $p=0,03$), si bien no hubo diferencias

significativas entre la administración de quimioterapia antes o después de la cirugía (HR 1,21; $p=0,18$).

En el año 2.008 se publicó un metaanálisis (13) cuyo objetivo fue evaluar si la incorporación de taxanos a un esquema de QNA basado en antraciclinas incrementaba la tasa de RCp. Se incluyeron 7 ensayos con 2.455 pacientes. La tasa de RCp fue superior en las pacientes tratadas con taxanos, sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa exclusivamente en las pacientes tratadas de forma secuencial, con una ventaja absoluta de 2,4%.

A la luz de los resultados de todos estos estudios, los taxanos han sido incorporados a las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de tratamiento neoadyuvante, especialmente de forma secuencial tras la administración de antraciclinas (14).

Además de los taxanos muchos otros agentes quimioterápicos han sido evaluados en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama con el objetivo de incrementar la tasa de RCp. En el caso de la gemcitabina se han publicado dos estudios fase III negativos, el Neo-tAnGo y el NSABP B-40. Los estudios con capecitabina arrojan datos contradictorios. En ABCSG-24 la adición de capecitabina a 6 ciclos de epirrubicina y docetaxel mejoró la RCp (24% vs 16%, $p=0,02$) (15), mientras que en los ensayos NSABP B-40 y el GeparQuattro no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En el ensayo NSABP B-40 la capecitabina fue administrada durante 3 ciclos en combinación con docetaxel, tras lo cual las pacientes recibieron 3 ciclos de AC (16). En el GeparQuattro la capecitabina se administró de forma concurrente o

secuencial con docetaxel después de 4 ciclos de AC (17). Una posible explicación de la incongruencia de estos datos es la mayor duración del tratamiento con capecitabina y la ausencia de agente alquilante en el ensayo ABCSG-24.

Dada la evidencia existente en enfermedad avanzada en cuanto a una mayor sensibilidad de los tumores con perfil triple negativo al tratamiento con sales de platino, fundamentalmente aquellos con mutación en BRCA 1/2, hay varios estudios que evalúan su incorporación a los esquemas de neoadyuvancia. El estudio CALGB 40603 (18) es un ensayo fase II con un diseño factorial 2x2, en el que 446 pacientes con tumores con perfil triple negativo fueron aleatorizadas a 4 brazos de tratamiento: paclitaxel semanal en monoterapia o asociado a carboplatino, bevacizumab o la combinación de ambos. Posteriormente todas las pacientes recibieron 4 ciclos de AC a dosis densas previos a la cirugía. La RCp en mama y axila fue estadísticamente superior en los dos brazos con carboplatino (54% vs 41%, $p=0,0029$), siendo este beneficio independiente de la administración de bevacizumab. Estos datos son similares a los obtenidos en el estudio GeparSixto (19), donde 595 pacientes con cáncer de mama con perfil triple negativo o HER2 positivo fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con paclitaxel, doxorubicina liposomal y bevacizumab con o sin carboplatino. Las pacientes con sobreexpresión de HER2 recibieron tratamiento con trastuzumab y lapatinib. Al igual que en el estudio CALGB 40603, la RCp fue significativamente superior en el brazo con carboplatino en pacientes con tumor triple negativo (53,2 vs 36,9%, $p=0,005$). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes HER2 positivo el estudio fue negativo, con un impacto deletéreo en el brazo con carboplatino. La adición de carboplatino a este complejo régimen de tratamiento condicionó una importante toxicidad hematológica y no hematológica, con frecuentes reducciones de dosis (69%) y

discontinuación temprana del tratamiento (48%). El impacto positivo de la adición de carboplatino al tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama ha sido demostrado también en el complejo estudio I SPY2 (20). Se trata de un estudio con un diseño innovador con una aleatorización adaptativa, que usa un algoritmo automatizado, pre-especificado, de modo que la aleatorización se adapta según los datos de eficacia en cuanto a respuesta clínica evaluada mediante Resonancia Nuclear Magnética (RNM) mamaria y RCp. En San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2013 se comunicaron los datos de uno de los brazos experimentales, donde se incluyeron 116 pacientes con tumores HER2 negativo de alto riesgo, que fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con paclitaxel versus veliparib, carboplatino y paclitaxel, seguido de 4 ciclos de AC como tratamiento prequirúrgico. La RCp fue superior en el brazo experimental (33% vs 22%, con una probabilidad de superioridad frente a control del 92%). Este beneficio fue mayor en las pacientes con tumores con perfil triple negativo (51% vs 26%). Estos datos justifican el desarrollo de un estudio fase III para confirmar el beneficio de esta combinación.

Entre los fármacos que se están estudiando en el contexto del tratamiento neoadyuvante tras su aprobación en enfermedad avanzada se encuentran la eribulina y el nab-paclitaxel. El nab-paclitaxel es una formulación de paclitaxel sin solvente ligado a la albúmina humana, cuyo objetivo es reducir el riesgo de reacciones infusionales. Actualmente existen múltiples estudios que evalúan el papel de nab paclitaxel en el contexto neoadyuvante, tanto en pacientes con tumores HER2 positivo como negativo, con resultados muy alentadores. En la mayoría de los ensayos se ha optado por la administración semanal o trisemanal de nab-paclitaxel en combinación con antraciclinas, carboplatino o ciclofosfamida, o con agentes específicos, tales como

bevacizumab o trastuzumab, las tasas de RCp oscilan entre 7 y 54%, siendo dichos resultados especialmente positivos en pacientes con perfil triple negativo, en los que se alcanzan cifras de RCp de entre 25,7 al 81% (21-23). El estudio GeparSixto (19) es un ensayo fase III en el que 1.229 pacientes con cáncer de mama uni o bilateral fueron aleatorizadas a recibir nab-paclitaxel a dosis de 125 mg/m² días 1, 8 y 15 durante 12 semanas o paclitaxel semanal, seguidos de 4 ciclos de epirubicina y ciclofosfamida. Las pacientes con tumores HER2 positivo recibieron, además, trastuzumab y pertuzumab trisemanales. En la población global, la tasa de RCp fue superior en el brazo experimental (38% vs 29%, $p=0,00065$). El beneficio de nab-paclitaxel fue especialmente evidente en las pacientes con tumores con perfil triple negativo (48 % vs 26 % ($p < 0,001$)). A pesar de que en las pacientes con perfil HER2 positivo el tratamiento con nab-paclitaxel se asoció a un incremento evidente en la tasa de RCp, dicha diferencia no alcanzó la significación estadística (62 % vs 54 %, $p = 0,13$). Existen, asimismo, ensayos clínicos de combinación de nab-paclitaxel con terapias dirigidas en el contexto neoadyuvante. Existen dos estudios fase II de combinación de paclitaxel con trastuzumab en pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2, con RCp de 48% y 49%, siendo dicha tasa superior en las pacientes que no expresan receptores hormonales (24, 25). Con respecto a la combinación con lapatinib, existen datos de un estudio fase I con resultados poco esperanzadores. La combinación de nab-paclitaxel y bevacizumab también se ha evaluado como un tratamiento neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama. En el estudio BrUOG (22) se evaluó la administración de nab-paclitaxel semanal (100 mg/m²), carboplatino y bevacizumab con o sin AC a dosis densas. La RCp en el brazo sin antraciclinas fue de 11 y 27 % en la población global y en pacientes con perfil triple negativo, respectivamente. La adición de AC a dosis densas aumentó la RCp hasta el 54% en la población global y 81 % en la

subpoblación de pacientes con tumores triple negativo. Las toxicidades grado 3-4 incluyeron exclusivamente neutropenia, trombocitopenia y anemia. El estudio del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) 2011-02 es otro estudio fase II que evaluó el papel de nab-paclitaxel como tratamiento neoadyuvante. Se trata de un estudio para pacientes con sobreexpresión/amplificación de Her2, en el que la dosis utilizada fue 150 mg/m² semanal cada 28 días, con un total de 4 ciclos (26). En este estudio el 24,7% de las pacientes alcanzaron RCp. La presencia de Ki67 > 20 % y alta expresión estromal de Cav1 se correlacionaron con la presencia de RCp, lo que sugiere un posible papel como marcadores predictivos. Otro estudio interesante es el ADAPT. Se trata de un ensayo fase II aleatorizado, en el que 236 pacientes con cáncer de mama perfil triple negativo fueron aleatorizadas a recibir nab-paclitaxel (125 mg/m² días 1 y 8 de cada 21) más carboplatino (N = 154) o gemcitabina (N = 182). La tasa de RCp fue de 36% en la población general, con diferencias significativas entre los brazos (carboplatino 45,9 % frente a gemcitabina 28,7 %; $p < 0,001$) (27). La respuesta temprana fue un factor predictivo de RCp independientemente del grupo de tratamiento. Los datos del estudio ETNA, un ensayo fase III aleatorizado con nab-paclitaxel vs paclitaxel semanal seguido de AC, EC o FEC, pendiente de resultados, aportará más información acerca de la eficacia de nab-paclitaxel en el contexto de la neoadyuvancia en cáncer de mama, así como sobre posibles biomarcadores de respuesta.

La eribulina es un agente antimicrotúbulo aprobado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado tras progresión a antracilinas y taxanos. Al igual que en el caso del nab-paclitaxel, hay varios ensayos actualmente en fase de reclutamiento para los 4 subtipos intrínsecos de cáncer de mama. Además, hay datos publicados de dos estudios fase II en este contexto. En SABCS 2.013 se presentaron los datos un ensayo

que evalúa la eficacia de la combinación de carboplatino y eribulina en pacientes con perfil triple negativo, obteniéndose una RCp de 43,3% (95% CI: 0,25-0,6) (28). En el estudio NSABP FB9 (29) la combinación explorada fue paclitaxel o eribulina durante 12 semanas seguidos de 4 ciclos de AC en pacientes con tumores localmente avanzados, HER2 negativo. En este estudio la RCp en el brazo con eribulina fue inferior al brazo estándar (17% vs 26%).

1.2.2 Agentes biológicos

1.2.2.1 Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF aprobado por la EMA como tratamiento de primera línea de cáncer de mama avanzado en combinación con paclitaxel o capecitabina.

Dos estudios han evaluado el papel de bevacizumab en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama, GeparQuinto (subgrupo de pacientes HER2 negativas) (30) y NSABP B-40 (16).

En el ensayo GeparQuinto 1.948 pacientes con tumores HER2 negativo fueron aleatorizadas a recibir tratamiento neoadyuvante con epirrubicina/ciclofosfamida (EC) con o sin bevacizumab administrado de forma concomitante. Posteriormente, las pacientes respondedoras recibieron docetaxel +/- bevacizumab, según la aleatorización realizada al inicio del ensayo, mientras que las pacientes no respondedoras fueron aleatorizadas a recibir paclitaxel asociado o no a everolimus. El objetivo primario fue la presencia de RCp en mama y axila. Los resultados de la cohorte de pacientes tratadas con EC y docetaxel con o sin bevacizumab demostraron que la RCp fue

significativamente superior en el grupo de pacientes tratadas con bevacizumab (18,4% vs 14,9% HR 1,29, IC 95% 1,02 a 1,65, $p=0,04$). Esta diferencia a favor del brazo de tratamiento con bevacizumab fue mayor en el grupo de pacientes con tumores con perfil triple negativo (27,9 vs 39,3%, $p=0,003$). En el subgrupo de pacientes con tumores luminales, sin embargo, no se beneficio en términos de RCp entre ambos grupos de tratamiento. Tras ajustar estos resultados por edad, tamaño tumoral, afectación ganglionar, expresión de receptores hormonales y grado y subtipo histológico, la HR para la adición de bevacizumab fue 1,36 (IC 95%, 1,05 a 1,77, $p=0,02$). La tasa de cirugías conservadoras fue similar en ambos brazos. En 2014 se publicaron los datos de SLE y SG de este estudio (31). Con una mediana de seguimiento de 3,8 años, la SLE fue de 80,8 % y SG de 89,7 %, no habiendo diferencias entre los pacientes que recibieron bevacizumab y los que recibieron sólo quimioterapia en la población global, en las pacientes con perfil triple negativo ni en ninguno de los diferentes subgrupos predefinidos. En base a estos resultados, los investigadores concluyeron que los resultados a largo plazo, a diferencia de los datos de RCp, no apoyan el uso de bevacizumab neoadyuvante.

En el ensayo NSABP B-40 (16) 1.206 pacientes fueron aleatorizadas a recibir docetaxel, docetaxel/capecitabina o docetaxel/gemcitabina. Posteriormente todas las pacientes recibieron 4 ciclos de AC. Además, las pacientes fueron aleatorizadas a recibir o no bevacizumab durante los primeros 6 ciclos de quimioterapia. La administración de bevacizumab se asoció a un incremento estadísticamente significativo en RCp en la mama (28,2% vs 34,5%, $p=0,02$), siendo dicho beneficio más acusado en pacientes con receptores hormonales positivos (15,1% sin bevacizumab vs 23,2% con bevacizumab, $p=0,007$). Además, la RCp en la mama fue significativamente superior cuando el

bevacizumab se añadió al tratamiento con docetaxel-capecitabina, pero no cuando se añadió al esquema docetaxel-gemcitabina o a docetaxel en monoterapia. Cuando se analizó la RCp en mama y axila no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos con y sin bevacizumab (27,6% vs 23%, $p=0,08$), si bien estas diferencias sí que fueron significativas en el subgrupo de pacientes con expresión de receptores hormonales (16,8% vs 11,1%, $p=0,03$). En 2015 se publicaron los datos de los objetivos secundarios de este estudio, incluyendo SLE y SG (32). Tras una mediana de seguimiento de 4,7 años, la administración de bevacizumab se asoció a un incremento en SG y SLE, si bien sólo alcanzó la significación estadística en el caso de la SG (HR 0,65 (IC 95% 0,49-0,88); $p=0,004$ para SG y HR 0,80 (IC 95% 0,63-1,01); $p=0,06$ para SLE).

Hay varias posibles explicaciones de la incongruencia entre los datos de estos dos estudios. El 12% de las pacientes incluidas en el GeparQuinto tenían un estadio T4c-T4d, mientras que este subgrupo de pacientes no fue incluido en el NSABP B-40. En este último estudio se incluyeron pacientes con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y sin afectación ganglionar, excluidas en el GeparQuinto. En cuanto al esquema terapéutico, en el NSABP B-40 se administraron en primer lugar las antraciclinas y posteriormente los taxanos, siendo la secuencia inversa en el GeparQuinto. Además, en el NSABP B-40 se testó la incorporación de 2 antimetabolitos en un diseño factorial 2x3, siendo, además, inferior la dosis de docetaxel utilizada. Este último hecho podría haber interferido en la eficacia del bevacizumab en el subgrupo de pacientes con expresión de receptores hormonales.

Son necesarios datos de nuevos ensayos en este contexto para finalmente establecer el papel del bevacizumab en el tratamiento preoperatorio del cáncer de mama precoz.

1.2.2.2 Everolimus

El everolimus es un inhibidor oral de la rapamicina (mTOR) recientemente aprobado en combinación con exemestano como tratamiento del cáncer de mama avanzado tras progresión a un inhibidor no esteroideo de aromatasa.

Actualmente hay 10 ensayos clínicos que evalúan el papel de everolimus en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama precoz, tanto HER2 positivo como negativo, de los cuales sólo el GeparQuinto, comentado con anterioridad, tiene resultados (30). En este estudio, la administración de everolimus a las pacientes sin respuesta a un tratamiento inicial con epirubicina/ciclofosfamida con o sin bevacizumab no se asoció a un incremento en RCp en comparación con paclitaxel (3,6% en el brazo con everolimus vs 5,6% en el brazo con paclitaxel en monoterapia, $p=0,34$). No se observaron tampoco diferencias en SLE ni SG (HR 0,997; $p= 0,987$ para SLE; HR 1,11; $p= 0,658$ para SG).

En 2014 se publicaron los datos de un metaanálisis realizado por Quiao et al (33), en el que se evaluó la eficacia de everolimus en el contexto neoadyuvante en combinación con quimioterapia, sin beneficio en términos de tasas de respuesta.

Los datos de estos estudios cuestionan la eficacia de everolimus en esta población de pacientes. Es necesario, por tanto, esperar los resultados de los estudios

actualmente en fase de reclutamiento.

1.2.2.3 Inhibidores de PARP

Otro grupo de fármacos actualmente en desarrollo en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama, en concreto en la subpoblación de pacientes con tumores con perfil triple negativo, son los inhibidores de la enzima poli-ADP ribosa polimerasa (PARP). En tumores con mutaciones en BRCA1 y BRCA2 u otros genes implicados en el sistema de recombinación homóloga, como por ejemplo ATM y, por tanto, con deficiencia en la reparación de errores de la doble cadena, la inhibición de PARP1 conduce a una inhibición en la reparación de los errores de cadena simple de ADN y, por tanto, a una muerte celular.

La administración preoperatoria de olaparib en pacientes con tumores con perfil triple negativo sin mutación en BRCA no ha demostrado beneficio en RCp (34). El ensayo del grupo SOLTI NeoPARP tampoco demostró un incremento significativo en RCp tras añadir iniparib al tratamiento neoadyuvante con paclitaxel (35). De hecho, datos de enfermedad avanzada cuestionan la verdadera eficacia de este compuesto como inhibidor de PARP. Recientemente se han comunicado datos, sin embargo, de la determinación citoplasmática de PARP mediante inmunohistoquímica en muestras de 638 pacientes tratadas en el estudio GeparTrio, demostrando que la detección de PARP no se limita a tumores con perfil triple negativo y mutación en BRCA1 y BRCA2, sino que puede ser detectada también en otros tumores, especialmente HER2 positivos. Además, la expresión citoplasmática de PARP parece correlacionarse con un perfil de mayor agresividad, sensibilidad a quimioterapia y mayor probabilidad de obtención de RCp, así como a una menor SG (36).

A diferencia de los datos previos con olaparib e iniparib, la administración de veliparib como tratamiento neoadyuvante sí se ha asociado con un incremento estadísticamente significativo en RCp, de acuerdo con los datos publicados recientemente por Rugo et al de la cohorte de pacientes del estudio I SPY2 tratadas con veliparib y carboplatino (37).

1.2.2.4 Bloqueo anti-HER2

Trastuzumab

El receptor HER2 es uno de los miembros de la superfamilia HER, compuesta por receptores tirosin-quinasa implicados en la regulación de la proliferación y la supervivencia de las células epiteliales. La familia incluye cuatro receptores: Her1 (Epidermal Growth Factor (EGFR)), Human Epidermal Receptor 2 (HER2), HER3 y HER4. HER2 es considerado un receptor huérfano, dado que se desconoce cuál es su ligando a diferencia de los otros receptores de la familia, que sí presentan ligando conocido. La unión de dichos ligandos a sus receptores conduce a la formación de homodímeros o heterodímeros del receptor, con activación de diferentes vías de señalización intracelular. HER2 puede heterodimerizar con cualquiera de los otros receptores, tras lo cual se produce una autofosforilación del residuo tirosin-quinasa del dominio intracelular del receptor, que inicia la transducción de señales a través de las vías de señalización intracelular Pi3K/AKT y RAS/MAPK (38).

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante la técnica de ADN recombinante que se une con gran afinidad al dominio extracelular del receptor HER2. El desarrollo y posterior aprobación de este fármaco constituyó un hito

en el tratamiento del cáncer de mama, modificando radicalmente la evolución del subgrupo de pacientes con tumores HER2 positivo.

Existen cuatro ensayos clínicos fase II y III que evalúan el papel del trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante de las pacientes con sobreexpresión de HER2, demostrando un incremento en la tasa de RCp en comparación con la QNA sin trastuzumab (26-65% vs 19-27%). Dicho beneficio parece independiente del tipo de quimioterapia utilizada.

Los primeros datos del uso de trastuzumab en neoadyuvancia son los del estudio unicéntrico y aleatorizado realizado por Buzdar et al en el MD Anderson Cancer Center (MDACC), publicado en 2005 (39). Se trata de un ensayo fase II en el que pacientes con tumores operables con sobreexpresión/amplificación de HER2 fueron aleatorizadas a recibir paclitaxel semanal seguido de FEC con o sin trastuzumab concomitante desde el inicio del tratamiento, explorando, por tanto, el concepto de tratamiento con trastuzumab y antraciclinas de forma simultánea, abandonado años antes debido a la toxicidad cardíaca observada en enfermedad avanzada. La tasa de RCp en el brazo experimental fue de 65% frente a 26% en las pacientes tratadas sin trastuzumab. Estos datos justificaron un cierre precoz del ensayo con únicamente 42 pacientes para poder añadir el trastuzumab a las pacientes de la rama sólo con quimioterapia. La elevada tasa de RCp fue reproducible en una pequeña fase de expansión.

El ensayo pivotal NOAH (40) incluyó 235 pacientes con tumores localmente avanzados o inflamatorios, HER2 positivos, que fueron aleatorizadas a recibir QNA con epirrubicina, taxano y CMF con o sin trastuzumab concomitante. El objetivo primario

fue SLE, que mejoró tras la adición de trastuzumab (SLE a los 3 años 71% vs 56%, $p=0,013$). Se observaron, además, diferencias estadísticamente significativas en RCp, uno de los objetivos secundarios, a favor del tratamiento concomitante con trastuzumab (19% vs 38%, $p=0,0007$). A pesar del reducido número de pacientes, se observó una clara tendencia a incremento en SG.

Las pacientes incluidas en el ensayo NOAH presentaban tumores más voluminosos que las incluidas en el ensayo MDACC (69% de pacientes con tumores inflamatorios en el ensayo NOAH vs 67% en el ensayo MDACC). Ello podría justificar la menor tasa de RCp observada en el ensayo NOAH.

De forma similar, en el ensayo ABCSG-24 (41) un subgrupo de 90 pacientes con tumores HER2 positivo localmente avanzados fueron aleatorizadas a recibir epirrubicina/docetaxel o epirrubicina/docetaxel/capecitabina con o sin trastuzumab. La tasa de RCp fue superior en el brazo de tratamiento con trastuzumab, sin que se alcanzara la significación estadística (40% vs 26%, $p=0,369$).

Los resultados de los estudios descritos anteriormente han consolidado la administración concomitante con quimioterapia y trastuzumab como el estándar en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con tumores HER2 positivos.

Trastuzumab y lapatinib

Lapatinib es un inhibidor reversible de tirosin quinasa dual, HER1 y HER2, que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando y evita la señalización a través de

la forma truncada del receptor HER2 (p95), responsable, en parte, de la resistencia al tratamiento con trastuzumab.

El doble bloqueo con trastuzumab y lapatinib en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo ha sido estudiado en varios ensayos (Tabla 3).

Tabla 3. Estudios aleatorizados con trastuzumab y lapatinib

Estudio	Tamaño muestral	Población	Esquema terapéutico	RCp	P	RCp en RH+	RCp en RH-
NeoALTTO (Fase III)	455	>2 cm	P semanal + L P semanal + T P semanal + LT	20% 27% 47%	RCpma: L+T signific superior a T, $p=0,0007$; T vs L $p=0,13$	16,1% 22,7% 41,6%	33,7% 36,5% 61,3%
CHER-LOBB (Fase II)	121	II-III A	P+T-FEC+T P+L-FEC+L P+L+T FEC+LT	25% 26% 47%	No planeada comparación entre regímenes; exploratorio $p=0,019$ (RCpma)	25% 22,7% 35,7%	26,6% 35,7% 56,2%
NSABP B-41 (Fase III)	519	II-III	AC - P + T AC - P + L AC - P + LT	49% 47% 60%	RCpma T vs TL $p=0,075$; T vs L $p=0,9$	46,7% 48% 55,6%	65,5% 60,6% 73%
GeparQuinto (Fase III)	615	T1c/4, T2 si RH- o N+; T1 si RH- o N+	EC+T-DT EC+L-DL	44% 3%	$p=0,04$ (RCpm)	NR	NR
GEICAM 2006-14 (Fase II)	99	I-III	EC - D + T EC - D + L	47,9% 23,5%	RCpma $P= 0,01$	NR	NR

RCpm: respuesta completa patológica en mama; RCpma: respuesta completa patológica en mama y axila; RH: receptores hormonales;

P: paclitaxel; L: lapatinib; T: trastuzumab; D: docetaxel; NR: no reportado; P: paclitaxel

El ensayo NeoALTTO (42) es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, en el que 455 pacientes con tumores con un tamaño superior a 2 cm fueron aleatorizadas a recibir trastuzumab, lapatinib o la combinación de ambos durante 6 semanas, tras las cuales recibieron el mismo tratamiento junto con paclitaxel semanal durante 12 semanas. Tras la cirugía las pacientes recibieron tratamiento adyuvante con 3 ciclos de FEC y terapia anti-HER2 (trastuzumab, lapatinib o la combinación de ambos) hasta

completar una duración total de 52 semanas. El objetivo primario fue la tasa de RCp en la mama. Entre los objetivos secundarios se incluyó la tasa de respuesta evaluada a las 6 semanas de tratamiento, con el objetivo de evaluar el efecto del bloqueo simple o dual de Her2 sin quimioterapia como factor de confusión. La tasa de RCp en la mama y la axila fue significativamente superior a favor del doble bloqueo en comparación con bloqueo simple con trastuzumab (46,8% vs 27,6%, $p=0,0007$) independientemente de la expresión de receptores hormonales, si bien las diferencias fueron mayores en el subgrupo de pacientes con tumores sin expresión de receptores hormonales. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de RCp entre lapatinib y trastuzumab (20% vs 27,6%, $p=0,34$) a pesar de que una tercera parte de pacientes no cumplimentó de forma adecuada el tratamiento con lapatinib, frente al 8% de las pacientes del brazo con trastuzumab. La causa de la alta tasa de discontinuación del tratamiento con lapatinib fue la diarrea grado 3 (25,4% vs 2% y la elevación de enzimas hepáticos (17,5% vs 7,4).

En 2.014 se publicaron los datos de supervivencia con un periodo de seguimiento de casi 4 años (43), no observando diferencias estadísticamente significativas en SLE y SG entre los 3 brazos de tratamiento. Las pacientes que alcanzaron una RCp presentaron un beneficio significativo tanto en SLE como en SG, independientemente del tratamiento administrado (SLE: 86% vs 72%, HR 0,38, $p=0,003$; SG 94% vs 87%, HR 0,35, $p= 0,005$). Se trata, de todos modos, de un estudio dimensionado para detectar diferencias en RCp, pero no en SLE y SG. Además, los datos negativos del estudio ALTTO, en el que se evalúa el doble bloqueo con trastuzumab y lapatinib en el contexto adyuvante, comprometen la aplicabilidad de esta combinación como tratamiento neoadyuvante.

Por otra parte, la presencia de infiltración linfocitaria tumoral ha demostrado ser un factor pronóstico favorable en pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2 tratadas con quimioterapia y trastuzumab, sin embargo, su valor en pacientes que reciben otro bloqueo de HER2 no está claramente establecido. En este sentido, en 2015 se publicaron los datos de uno de los objetivos secundarios del estudio NeoALTTO (44), la valoración de asociación entre la presencia de infiltración tumoral linfocitaria (ITL) y la tasa de RCp y SLE. Desde el punto de vista de la RCp, los niveles de ITL superior al 5 % se asociaron con mayores tasas de RCp, independientemente del grupo de tratamiento (HR 2,60; IC del 95 % 1,26-5,39, $p=0,01$). Con una mediana de seguimiento de 3,77, cada aumento del 1 % en la ITL se asoció con una disminución del 3 % en la tasa de un evento (HR 0,97; IC 95%, 0,95-0,99; $p=0,002$) en todos los grupos de tratamiento.

El estudio GeparQuinto, además de otras estrategias terapéuticas en pacientes HER2 negativas, evaluó la asociación de trastuzumab o lapatinib a un esquema de quimioterapia con antraciclinas y taxanos en pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2 (45). Se incluyeron 615 pacientes con tumores de más de 2 cm o bien con tumores inferiores, pero con afectación ganglionar. En este estudio la RCp fue significativamente superior en las pacientes tratadas con trastuzumab (30,3% vs 22,7%, $p=0,04$). De nuevo, la reducción de dosis fue superior en el brazo de tratamiento con lapatinib (32% vs 1%, $p>0,0001$) que obligó a una modificación del protocolo, con ajuste la dosis de lapatinb de 1.250 mg a 1.000 mg. Sin embargo, cuando se comparó el grupo de pacientes sin reducción de dosis, se mantuvo una diferencia estadísticamente significativa en RCp a favor de trastuzumab.

Por otra parte, una revisión de la presencia de infiltración linfocitaria en las

muestras de las pacientes incluidas en este estudio, así como en el GeparQuatro, confirmó los datos previos del subestudio del NeoALTTO en cuanto al valor predictivo de obtención de RCp de la infiltración linfocitaria en la población de pacientes HER2 positiva. Esta asociación se mantuvo en la subpoblación de pacientes tratadas con trastuzumab (HR 1,12, $p=0,018$), pero no en el caso del brazo con lapatinib (46). Otro de los subestudios del GeparQuinto confirmó datos previos en cuanto al valor predictivo negativo de la presencia de mutación en Pi3K en cuanto a la obtención de RCp (19,4% en pacientes con mutación en PIK3CA vs 32,8% en pacientes PIK3CA wild-type; HR 0,49; 95% CI, 0,29 a 0,83; $p=0,008$), independientemente de la expresión de receptores hormonales y del tipo de bloqueo HER2 utilizado (47).

En el estudio CHER-LOBB (48) se incluyeron 121 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con estadios II-IIIa, que fueron aleatorizadas a recibir tratamiento neoadyuvante con 12 semanas de paclitaxel seguidas de 4 ciclos de FEC asociado a trastuzumab, lapatinib o la combinación de ambos. El objetivo primario fue la tasa de RPc en la mama y axila, que fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratadas con doble bloqueo en comparación con trastuzumab o lapatinib (47% vs 25% vs 26%, $p=0,019$).

Posteriormente estos 2 estudios, NSABP B-41 (49) y el GEICAM 2006-14 (50), confirmaron la superioridad en cuanto a RCp del doble bloqueo, fundamentalmente en pacientes con receptores hormonales negativos. Por otra parte, el GeparQuinto y el estudio español demostraron superioridad de trastuzumab frente a lapatinib.

En 2016 se publicaron dos metaanálisis que evaluaron el papel del doble bloqueo en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con tumores HER2 positivo (51, 52). En el metaanálisis italiano se incluyeron 6 ensayos con 1.155 pacientes tratadas con trastuzumab, lapatinib o ambos en combinación con taxanos, antraciclinas y taxanos o docetaxel-carboplatino, confirmando la superioridad del doble bloqueo en cuanto a obtención de RCp, con un incremento del 13% en RCp del tratamiento combinado frente al bloqueo simple con trastuzumab, fundamentalmente en pacientes con negatividad de receptores hormonales y tratadas exclusivamente con taxanos (51). Estos datos son similares a los del metaanálisis de Chen et al (52), en el que se confirma la superioridad del doble bloqueo frente al tratamiento con trastuzumab o lapatinib en términos de RCp en la mama y en mama y axila, así como de trastuzumab sobre lapatinib. Estas diferencias alcanzan la significación estadística en pacientes con negatividad de receptores hormonales, no así en pacientes hormonosensibles.

Trastuzumab y pertuzumab

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al dominio II del receptor HER2, cuya unión conduce a un bloqueo de la heterodimerización HER2-3 dependiente de ligando. Trastuzumab, que se une al dominio IV de HER2, impide la activación constitutiva de HER2 mediante el bloqueo de su dimerización independiente de ligando, induce su internalización y degradación, y estimula el sistema inmunitario para reconocer y eliminar las células con sobreexpresión de HER2. Sin embargo, trastuzumab no impide la heterodimerización inducida por ligando del receptor con HER3. Tras la unión de la heregulina (HRG) a HER3, se induce un cambio conformacional en el receptor HER3, de estado cerrado a estado abierto, exponiendo el

brazo dimerización dominio II para permitir la formación de un heterodímero HER2/HER3 y la señalización intracelular. La adición de pertuzumab al trastuzumab promueve la unión de pertuzumab a HER2 dominio II y evita la dimerización y señalización mediada por HRG HER2/HER3.

La eficacia del doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab en el escenario de la neoadyuvancia ha sido evaluada en el ensayo NeoSPHERE (53) que es un ensayo fase II aleatorizado con cuatro brazos de tratamiento en el que se incluyeron 417 pacientes con tumores con estadios II-III operables, localmente avanzados o inflamatorios, que fueron aleatorizadas a recibir docetaxel y trastuzumab (DT; brazo A), docetaxel, trastuzumab y pertuzumab (DTP; brazo B), trastuzumab y pertuzumab (TP; brazo C) o docetaxel y pertuzumab (DP; brazo D, añadido tras una enmienda del protocolo, finalmente no comparado formalmente con el brazo A). El tratamiento se administró durante un total de 12 semanas previas a la cirugía, tras la cual todas las pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas. La tasa de RCp (definida como la ausencia de celularidad invasiva en la mama) fue de 29% en el brazo A, 45,8% en el brazo B ($p=0,014$), 16,8% en el brazo C y 24% en el brazo D. En este sentido es importante destacar que, si bien los datos de RCp son mejores cuando los dos agentes biológicos se combinan con docetaxel, los datos correspondientes al brazo de tratamiento con trastuzumab y pertuzumab son especialmente interesantes, dado que el 17% de las pacientes alcanzaron una RCp sin tratamiento quimioterápico asociado. Al igual que en el estudio NeoALTTO, las pacientes con expresión de receptores hormonales presentaron menores tasas de RCp en comparación con pacientes hormona-independientes. Entre las pacientes con receptores hormonales negativos la RCp fue de 63,2% en el subgrupo con doble bloqueo (brazo B)

y 27,3% en las pacientes sin quimioterapia (brazo C).

Los resultados del seguimiento a los 5 años del ensayo NeoSPHERE se presentaron en congreso anual de 2015 de la American Society of Clinical Oncology (ASCO). De hecho, un aumento en la RCp se correlacionó positivamente con un incremento en la SLE y supervivencia libre de progresión (SLP). La SLE a 5 años fue 84% para las pacientes tratadas con DTP (IC del 95%: 72%-91%), 81% en las pacientes tratadas con DT (IC del 95%: 72%-88%), 75% para las pacientes tratadas con DP (IC del 95%: 64%-83%), y el 80% para las pacientes tratadas con TP (IC del 95%: 70%-86%). Los resultados de SLP a 5 años fueron similares, 86% para las pacientes tratadas con DTP (IC del 95%: 77% -91%), el 81% de las pacientes tratadas con DT (IC 95%: 71%-87%), 73% para las pacientes tratadas con DP (IC 95%: 63%-81%), y 73% para las pacientes tratadas con TP (IC 95%: 64%-81%).

El estudio TRYPHAENA (54) es un estudio fase II, abierto, multiétnico, que incluyó 225 pacientes con tumores operables, localmente avanzados o inflamatorios, que fueron aleatorizadas a tres brazos de tratamiento, a saber, rama A: FEC-trastuzumab-pertuzumab x 3 ciclos seguido de docetaxel y doble bloqueo x 3 ciclos, rama B: igual que la rama A pero con doble bloqueo sólo en combinación con docetaxel, rama C: docetaxel-carboplatino-trastuzumab-pertuzumab x 6 ciclos. Se trata de un estudio cuyo objetivo primario es evaluación de la toxicidad cardiaca derivada del doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab. En este caso, la RCp, definida como ausencia de celularidad invasiva en la mama, fue un objetivo secundario. Los resultados demuestran un mayor beneficio cuando el doble bloqueo se instaura desde el principio, fundamentalmente en el brazo sin antraciclinas (61,3% rama A, 57,6 rama B, 66,2%

rama C), sino observándose un incremento significativo en toxicidad cardiaca, independientemente de la administración o no de antraciclinas y de la secuencia de administración. Por otra parte, la administración de antraciclinas no mejoró los datos de RCp en comparación con el grupo de pacientes sin dicho tratamiento. Al igual que en los estudios anteriores, los mejores datos en cuanto a RCp se obtuvieron en las pacientes no hormonodependientes.

En base a los resultados de estos estudios, el pertuzumab ha sido aprobado por la FDA como tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama precoz con sobreexpresión/amplificación de HER2 y ha sido incorporado a las guías de NCCN (55).

Trastuzumab-emtansine (T-DM1).

T-DM1 es un conjugado anticuerpo-toxina que combina las propiedades anti-HER2 de trastuzumab con la actividad citotóxica de la inhibición de los microtúbulos de DM1 (derivado de maytansina). La unión de T-DM1 al receptor HER2 conduce a la internalización de la molécula y la liberación intracelular de DM1 exclusivamente en las células con sobreexpresión de HER2 optimizando, de este modo, la eficacia del fármaco y reduciendo la toxicidad sobre tejidos sanos (56).

Los datos esperanzadores de T-DM1 en enfermedad metastásica han dado lugar a la incorporación de dicho fármaco al tratamiento neoadyuvante. Actualmente hay varios estudios fase II y un estudio fase III T-DM1 en neoadyuvancia, pendientes de resultados o en fase de reclutamiento.

Neratinib

La eficacia de neratinib en el contexto neoadyuvante ha sido evaluada en el ensayo I-SPY 2 (57), donde la administración de neratinib en pacientes con negatividad en la expresión de receptores hormonales condujo a un incremento en la tasa de RCp de un 56% frente a 33% en el brazo control. Además, el estudio NCT01008150, todavía en fase de reclutamiento, compara neratinib y trastuzumab frente a trastuzumab en monoterapia como tratamiento neoadyuvante de pacientes cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado.

Afatinib (BIBW 2992)

Afatinib es un potente inhibidor irreversible de la porción tirosin-kinasa de HER1 y HER2.

La eficacia de afatinib en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo ha sido evaluada en dos ensayos. El primero de estos estudios es un ensayo alemán publicado en 2015 (58), en el que 65 pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2 recibieron tratamiento neoadyuvante con afatinib y trastuzumab durante 6 semanas, seguidos de paclitaxel semanal, trastuzumab y afatinib durante 12 semanas y EC y trastuzumab durante 12 semanas previos a la cirugía. El objetivo primario fue tasa de RCp, definida como ypT0/is ypN0. La tasa de RCp fue 49,2 % (IC 90%, 38,5-60,1) en las 65 pacientes tratadas. La RCp en pacientes con receptores hormonales negativos (N=19) y con receptores hormonales positivos (N=46), fueron de 63,2 % y 43,5 %, respectivamente ($p=0,153$). Las pacientes con

(N=9) o sin (N=56) infiltración linfocitaria predominante mostraron tasas de RCp de 100 % y 41,1%, respectivamente ($p < 0,001$). La tasa de RCp no fue diferente en pacientes con o sin mutaciones tumorales PiK3CA ($p = 0,363$). Estos datos son contradictorios con datos de estudios previos y un metaanálisis (59), en el que la presencia de mutaciones en Pi3K es un factor predictivo negativo de RCp. En este metaanálisis se incluyeron 19 estudios en enfermedad metastásica, adyuvancia y neoadyuvancia basados en la administración de terapia anti-HER2. En los estudios de neoadyuvancia se objetivó una mayor tasa de RCp en pacientes con ausencia de mutaciones en Pi3K (HR=1,72; 95 % CI 1,29-2,13; $p < 0,001$), si bien este impacto positivo en RCp no se correlacionó con un beneficio en SLE ni SG.

El estudio de Runawi et al (60) es un ensayo fase II con tres brazos de tratamiento, afatinib, trastuzumab o lapatinib en monoterapia administrados durante 6 semanas como esquema neoadyuvante en pacientes con tumores localmente avanzados Her2 positivo. El objetivo primario fue tasa de respuesta de acuerdo con los criterios Response Evaluation Criteria in Solid tumors 1.1 (RECIST 1.1). Este estudio se cerró de forma prematura por lento reclutamiento, siendo finalmente incluidas 29 pacientes. La tasa de respuesta fue superior en el brazo con afatinib (80%), en comparación con lapatinib (75%) o con trastuzumab (60%). La toxicidad asociada a afatinib fue la esperable en un inhibidor de la porción tirosin kinasa de EGFR.

1.3-Evaluación de la respuesta patológica a tratamiento neoadyuvante

Actualmente existen varios sistemas de evaluación de la respuesta patológica tras QNA, el más frecuentemente utilizado en en la práctica clínica y en los ensayos

clínicos es el sistema de Miller y Payne y el de American Joint Committee on Cancer (AJCC/TNM).

El sistema de Miller y Payne (61) fue introducido en el año 2003 en base a los resultados de un estudio en el que se incluyó una población de 176 pacientes consecutivas con cáncer de mama localmente avanzado o con un tamaño ≥ 4 cm, tratadas en el Aberdeen Royal Infirmary entre 1990 y 1998 con QNA con 4 a 6 ciclos de ciclofosfamida, adriamicina y vincristina neoadyuvantes, con el objetivo de validar este sistema de evaluación de la respuesta anatomopatológica tras QNA y establecer su valor pronóstico. Tras el tratamiento neoadyuvante todas las pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora o a mastectomía. La respuesta anatomopatológica a QNA se definió en base a un sistema de gradación con 5 ítems, basándose en la reducción relativa de la celularidad tumoral en el lecho tumoral y en los ganglios axilares entre la biopsia pretratamiento y la pieza quirúrgica.

Los grados de respuesta local definidos en el sistema de Miller y Payne son los siguientes:

- Grado 1: Ausencia de reducción de la celularidad tumoral.
- Grado 2: Reducción menor (hasta un 30%) en la celularidad tumoral.
- Grado 3: Reducción entre el 30% y el 90% en la celularidad tumoral.
- Grado 4: Desaparición marcada de las células tumorales (>90%), de modo que persisten pequeños acúmulos celulares o células dispersas.
- Grado 5: Desaparición completa de la celularidad invasiva. Se permite la presencia de carcinoma in situ.

Los grados 1-4 se categorizan en respuesta patológica parcial; el grado 5 corresponde a RCp.

Previamente al desarrollo del sistema de Miller y Payne no había un método estándar en la evaluación de la respuesta patológica tras QNA en pacientes con cáncer de mama, sino que se utilizaban diferentes sistemas, como el de Chevalier, Sataloff o Honkoop, la mayor parte de los cuales se basaban en cambios en el tamaño tumoral. Frente a ellos, el sistema de Miller y Payne incorporó la valoración del porcentaje de células tumorales presentes no sólo las dimensiones del lecho tumoral, hecho éste que lo hizo más apropiado como método para valorar la respuesta patológica tras QNA que los sistemas previamente existentes, dado que la reducción global de la población tumoral tras el tratamiento preoperatorio no siempre impacta en una reducción del tamaño tumoral total dada la posible presencia en el lecho de fibrosis secundaria a necrosis tumoral.

A pesar de que en el estudio de validación del sistema de Miller y Payne (61) se observó una relación estadísticamente significativa entre este sistema de evaluación y la SG y SLE, la principal desventaja que plantea el sistema de Miller y Payne es la ausencia de la incorporación de la evaluación de la respuesta axilar. Además, la dicotomización de la respuesta patológica en respuesta parcial o enfermedad residual y RCp es una visión probablemente excesivamente simplista, ya que dentro del subgrupo de pacientes con respuesta parcial se engloban desde pacientes con una respuesta prácticamente completa hasta otras con una probable quimiorresistencia.

Con el fin de resolver estas limitaciones, Symmans et al desarrollaron un índice denominado Residual Cancer Burden (RCB), que incluyó la determinación no sólo el tamaño tumoral sino también la valoración de la celularidad invasiva y el status ganglionar (62).

El RCB fue desarrollado en base a la revisión de los datos anatomopatológicos de las laminillas de hematoxilina-eosina del espécimen quirúrgico de 382 pacientes con cáncer de mama precoz (T1-T3 N0-1 M0) tratadas con QNA en el MD Anderson Cancer Center (MDACC). En una cohorte se incluyeron 241 pacientes tratadas con paclitaxel semanal seguido de FAC durante un total de 6 meses dentro del protocolo MDACC DM 98-240 (cohorte A), seguido de cirugía del tumor primario y biopsia selectiva del ganglio centinela o linfadenectomía axilar. La cohorte independiente de validación la constituyó un grupo de 141 pacientes tratadas con 3 ciclos de FAC neoadyuvante, cirugía con linfadenectomía y quimioterapia adyuvante con 3 ciclos adicionales de FAC en el caso de 129 pacientes y otros esquemas de quimioterapia en el caso de las 12 pacientes restantes, incluidas en los protocolos MDACC DM 91-015, DM 94-00 (cohorte B). Es importante destacar que las pacientes incluidas en la cohorte de validación presentaban tumores más avanzados (ganglios positivos 63% vs 47%; estadios II/III 100% vs 90%; tamaño tumoral 3,9 vs 2,5cm). La RCp fue inferior en la cohorte B como consecuencia de una menor duración del tratamiento neoadyuvante (23% vs 16%). Las pacientes de ambas cohortes con tumores hormonodependientes recibieron, tras finalizar el tratamiento quimioterápico neo +/- adyuvante, terapia endocrina.

El RCB fue calculado como un índice continuo que incluyó la determinación bidimensional del tamaño del lecho tumoral en el espécimen quirúrgico (d_1 y d_2), la proporción de células de carcinoma invasivo (f_{inv}), el número de ganglios linfáticos infiltrados (LN) y el diámetro de la metástasis de mayor tamaño en los ganglios axilares (d_{met}). Las medidas de los diámetros bidimensionales fueron extraídas de la sección de descripción macroscópica de los informes de Anatomía Patológica y confirmados tras la revisión de las laminillas. En el caso de presencia de varios nódulos, se consideraron las dimensiones del de mayor tamaño. Las medidas bidimensionales (milímetros) del lecho tumoral primario se combinaron en la siguiente fórmula:

$$d_{prim} = \sqrt{d_1 d_2}$$

La proporción de celularidad invasiva se calculó considerando la totalidad de la zona de carcinoma (%CA), posteriormente corregida según el componente de carcinoma in situ, según la fórmula:

$$(\%CIS): f_{inv} = (1 - (\%CIS/100)) \times (\%CA/100)$$

Con el objetivo de calcular el RCB, en primer lugar, se combinaron las covariables para determinar el RCB en el lecho tumoral primario ($RCB_{prim} = f_{inv} d_{prim}$) y en las metástasis ganglionares ($RCB_{met} = 4 (1 - 0.75^{LN}) d_{met}$). El valor en los ganglios linfáticos se consideró proporcional a la suma de los diámetros de los ganglios infiltrados; sin embargo, dado que de forma rutinaria tan sólo se determina el tamaño de la metástasis de mayor tamaño, los investigadores consideraron que el tamaño del resto

de metástasis ganglionares debía ser el 75% del tamaño de la siguiente metástasis de mayor tamaño. Estos cuatro factores relacionados con el tumor residual (d_{prim} , f_{inv} , LN y d_{met}) se asociaron de forma individual con un mayor riesgo de recaída a distancia tanto en el análisis univariante como multivariante. El valor de RCB finalmente se calculó teniendo en cuenta ambas fórmulas, con un factor de corrección aplicado tanto al valor de RCB en el tumor primario como en el RCB en los ganglios linfáticos, según la siguiente fórmula:

$$\text{RCB} = 1.4 \times (f_{\text{inv}} d_{\text{prim}})^{0.17} + (4 (1 - 0.75^{\text{LN}}) d_{\text{met}})^{0.17}$$

RCB es un índice con un valor continuo, donde RCB 0 fue definido como RCp, correspondiendo el resto de valores a enfermedad residual. Dentro del amplio espectro de enfermedad residual, los autores identificaron dos puntos de corte que definían tres subgrupos de pacientes con pronóstico diferente, definidos del siguiente modo:

- RCB I: >0 hasta 1,36. Mínima enfermedad residual
- RCB II: >1,36 hasta 3,28. Moderada enfermedad residual
- RCB III: >3,28. Extensa enfermedad residual.

Por cada unidad de incremento de RCB, las pacientes presentaron un incremento de dos veces en el riesgo de recaída a distancia (HR 1,94; IC 95% 1,47 a 2,55; $p < 0,001$), demostrando ser un factor pronóstico independiente de supervivencia tanto en el análisis univariante como en un análisis multivariante que incluyó la edad, el estadio clínico pretratamiento, la expresión de receptores hormonales, la terapia hormonal recibida y la respuesta patológica.

El riesgo de recaída a los 5 años fue de 2,4% para las pacientes con RCB I y 53,6% para las pacientes con RCB III, con una diferencia entre los grupos de mejor y peor pronóstico (RCB 0 y RCB III) de 48,2% (IC 95%, 28,1 to 65,6), confiriendo suficiente separación como para justificar clasificación de las pacientes en estos subgrupos con diferente pronóstico. El riesgo de recidiva a los 5 años en el caso de pacientes con RCB 0 y I fue muy similar permitiendo, por tanto, considerar a las pacientes con dichos valores de RCB como pacientes con bajo riesgo de recidiva.

Por otra parte, en este estudio de validación de RCB se evaluó la contribución de dicho índice al poder pronóstico del estadiaje basado en el sistema de AJCC, observando que RCB no añadió información pronóstica adicional en el caso de los estadios 0 y I, si bien las pacientes con estadios II fueron subclasificadas en 3 subgrupos con pronóstico diferente y las de los estadios III en 2 subrupos.

La principal ventaja del índice RCB frente al sistema de Miller y Payne se basa, por una parte, en la consideración tanto del tamaño residual en el lecho tumoral como de la celularidad residual y, por otra, en la inclusión en el cálculo de RCB de la respuesta patológica a nivel axilar. Además, las variables que deben ser consideradas con el fin de poder calcular el valor de RCB son sencillas de evaluar por el patólogo y el valor del índice fácilmente calculable introduciendo los datos en la fórmula previamente descrita en la página web que el MDACC ha dispuesto para ello (www.mdanderson.org/breastcancer_RCB).

El grupo francés de Chollet et al desarrolló en 2.008 otro índice de evaluación de la respuesta patológica tras QNA denominado Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN). Este índice integra la evaluación del tamaño tumoral, afectación axilar y grado histológico según la siguiente fórmula: $RDBN = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio ganglionar (0-3)} + \text{grado histológico (1-3)}$ (63). El RDBN fue validado en una cohorte de 710 pacientes, demostrando relación tanto con supervivencia global como con supervivencia libre de enfermedad.

Estos tres índices de evaluación de la respuesta anatomopatológica tras QNA, es decir, el sistema de Miller y Payne, RCB y RDBN, fueron comparados como factores pronósticos asociados a SLE y SG en un estudio francés realizado por Corben et al (64), donde se revisaron las muestras de 62 pacientes incluidas en el ensayo NSABP-B18. El RDBN demostró ser superior a RCB y el sistema Miller y Payne como factor pronóstico, ya que fue el único sistema relacionado con la SLE y SG de forma independiente tanto en el análisis univariante como multivariante. ($p=0,01$ y $0,004$, respectivamente). La supervivencia fue menor en aquellas pacientes con RCB II-III, pero la asociación no resultó estadísticamente significativa. El índice de Miller y Payne no se correlacionó con supervivencia.

Además de este estudio, en 2.013 se publicó un estudio español (65) en el que RCB fue comparado como factor pronóstico frente al sistema Miller y Payne y RECIST en una cohorte de 151 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con QNA. En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre RCB y Miller y Payne en términos de SG ni SLE, si bien estos índices sí fueron superiores al sistema RECIST, hecho éste que parece razonable dado que este último se

basa en una evaluación tumoral desde el punto de vista exclusivamente radiológico.

1.4- Respuesta completa patológica

1.4.1 Definición

La RCp constituye el objetivo primario de la mayor parte de estudios en neoadyuvancia. Durante mucho tiempo, sin embargo, no ha existido consenso en cuanto a la definición de RCp, variando desde definiciones más laxas que se basan en la desaparición de la celularidad invasiva en la mama con posibilidad de presencia de carcinoma ductal in situ (CDIS), independientemente de la respuesta a nivel axilar (ypT0/Tis), a ypT0/Tis con ausencia de infiltración axilar (ypT0/Tis ypN0) hasta definiciones más estrictas, que se basan en la ausencia de células tumorales en mama y axila, así como ausencia de CDIS (ypT0 ypN0).

Von Minckwitz et al realizaron un metaanálisis de 7 estudios alemanes de neoadyuvancia con 6.377 pacientes (66), demostrando que las diferencias en SLE y SG entre pacientes con y sin RCp son superiores cuando se utiliza una definición estricta (ypT0 ypN0, HR 4,04 para SLE y 7.39 para SG), disminuyendo estas diferencias cuando se permite la presencia de lesiones in situ (ypT0/is ypN0, HR 3,51 para SLE y 5,99 para SG).

En cambio, en 2.012 se publicaron los primeros datos de un metaanálisis realizado por la FDA de 12 estudios de neoadyuvancia, incluidos los 7 estudios alemanes evaluados en el metaanálisis anterior, con 12.963 pacientes (67). Este análisis, sin embargo, no demostró diferencias significativas en SLE y SG entre ypT0 ypN0 y

ypT0/is ypN0, demostrando que ambas son definiciones apropiadas de RCp. En base a ello, en marzo de 2013 FDA definió RCp con fines regulatorios como “ausencia de cualquier celularidad tumoral invasiva en la evaluación con hematoxilina-eosina del espécimen quirúrgico de la mama y todas las muestras de ganglios linfáticos homolaterales tras haber completado el tratamiento sistémico preoperatorio” (1) permitiendo, por tanto, la presencia de componente in situ residual.

1.4.2 Factores predictivos de respuesta completa patológica

Como se ha descrito con anterioridad, el objetivo primario de la mayor parte de ensayos en neoadyuvancia es la obtención de una RCp, cuyo valor pronóstico en cuanto a SLE y SG ha sido demostrado en múltiples estudios. Por tanto, la identificación de los factores predictivos de RCp resulta fundamental para seleccionar de forma óptima las pacientes candidatas a recibir tratamiento preoperatorio.

Los factores relacionados con la obtención de RCp son: tipo histológico (ductal vs lobular) (68, 69), subtipo molecular (basal-like o HER2 positivo vs luminal) (70), expresión de receptores hormonales (negativo vs positivo), grado histológico (alto vs bajo), estadio clínico (bajo vs alto) duración del tratamiento neoadyuvante y esquema terapéutico utilizado (antraciclinas/taxanos vs antraciclinas) (71).

Uno de los estudios más importantes en este sentido es el realizado por Jeruss y cols (72) en el MDACC, en el que se incluyeron 932 pacientes tratadas con diferentes esquemas de QNA en este centro entre los años 1.997-2.003, Según los datos de este estudio los factores relacionados de forma estadísticamente significativa con la obtención de RCp son la negatividad de receptores hormonales, la

sobreexpresión/amplificación de HER2, la presencia de invasión linfovascular, el grado nuclear alto y QNA basada en antraciclinas y taxanos. No se observaron diferencias significativas en cuanto a tamaño tumoral al diagnóstico, estado menopáusico y número de ciclos de quimioterapia preoperatorio administrados.

En cuanto a la histología, son varios los trabajos que demuestran que las pacientes con tumores lobulillares presentan una menor probabilidad de obtener una RCp (68, 69, 73). Cristofanilli y cols. (69) analizaron 1.034 pacientes con cáncer de mama estadios clínicos II-III que habían participado en 6 ensayos clínicos de neoadyuvancia en MDACC entre los años 1.985-2.002. El 12% de las pacientes presentaban tumores lobulillares. El análisis multifactorial demostró que, frente a las pacientes con tumores ductales, las pacientes con tumores lobulillares tienden a presentar una mayor edad al diagnóstico, mayor expresión de receptores hormonales positivos, bajo grado nuclear y un alto estadio clínico en el momento del diagnóstico. En este estudio la RCp fue significativamente inferior en el subgrupo de pacientes con tumores lobulillares (3% vs 15%, $p>0,001$). Esta diferencia se mantuvo tras ajustar las variables según expresión de receptores hormonales y el uso de taxanos.

La asociación de subtipo intrínseco de cáncer de mama y RCp tras quimioterapia neoadyuvante ha sido evaluada en un metaanálisis realizado por Houssami, et al (74). En este metaanálisis se incluyeron 2 modelos en cuanto a la clasificación del cáncer de mama. En el modelo 1 se identificaron 3 categorías: receptores hormonales (RH)+/HER2 negativo, HER2 positivo y perfil triple negativo. En el modelo 2 el subgrupo HER2 positivo se subclasificó según la expresión de receptores hormonales. En el modelo 1 se incluyeron 30 estudios con 11.695 pacientes; en el modelo 2, 20

estudios con 8.095 pacientes. La tasa de RCp según subtipos fue 8,3% (6,7-10,2%) en tumores RH+/HER2 negativo, 18,7% (15%-23,1%) en RH+/HER2 positivo, 38,9% (33,2-44,9%) en RH-/HER2 positivo y 31,1% (26,5-36,1%) en tumores con perfil triple negativo. La RCp fue significativamente superior en el subgrupo HER2 puro, es decir, con negatividad de los RH, en comparación con el perfil triple negativo, sin embargo, la RCp fue muy similar entre ambos subgrupos cuando se excluyeron del análisis los estudios que incluyeron la administración preoperatoria de terapia anti-HER2.

La evaluación inmunohistoquímica de la actividad proliferativa según la proporción de células tumorales que se tiñen con el antígeno nuclear Ki67 se ha convertido en el método más ampliamente utilizado en la actualidad para valorar el compartimento de células tumorales proliferativas. Datos recientes confirman el valor de Ki67 en la biopsia como factor predictivo independiente de RCp (75, 76). Jones et al. realizaron un análisis retrospectivo del valor de Ki67 en muestras de biopsia de 175 pacientes tratadas con quimioterapia preoperatoria, con el objetivo de determinar el posible valor predictivo de dicho índice, observando una asociación estadísticamente significativa entre RCp y Ki67 alto. El Ki67 pretratamiento alto (>14%) se asoció con una menor SG únicamente en el análisis univariante (77), perdiendo la significación estadística en el análisis multivariante. Por el contrario, el Ki67 postquirúrgico fue un factor pronóstico independiente tanto en términos tanto de SG como SLE.

Uno de los aspectos evaluados en el metaanálisis de Von Minckwitz G, et al (78) es la asociación entre RCp y las características del tratamiento neoadyuvante. Como se ha descrito previamente, en este metaanálisis se incluyeron 3.332 pacientes incluidas en 7 estudios alemanes de neoadyuvancia, observando una asociación estadísticamente

significativa de RCp y duración del tratamiento neoadyuvante (HR 1,2 para cada dos ciclos adicionales, $p=0,009$), mayor dosis acumulada de antraciclinas (HR 1,6, $p=0,002$) y de taxanos (HR 1,6, $p=0,009$), así como con la administración de capecitabina (HR 1.62, $p=0,022$). La asociación entre RCp y duración del tratamiento fue más evidente en el subgrupo de pacientes con expresión de receptores hormonales (HR 1,35 vs 1,04, $p=0,046$). Por otra parte, el mayor beneficio de la administración de antraciclinas se observó en las pacientes HER2 positivo frente a pacientes HER2 negativo, independientemente de la expresión de receptores hormonales (HR 1,61 vs 0,083, $p=0,14$). En el subgrupo de pacientes HER2 positivo se observó, además, que la administración de trastuzumab triplica la HR de RCp tanto en pacientes con tumores RH+ como RH-, $p < 0,001$. No se observaron, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en RCp según el número de ciclos de trastuzumab administrados, si bien sí que se observó un cierto beneficio en tratamientos más prolongados (de 4 a 8-12 semanas). Finalmente, en el subgrupo de pacientes con tumores con perfil triple negativo se evidenció un beneficio en cuanto a la administración de una mayor dosis acumulada de antraciclinas, taxanos y capecitabina, si bien no se observaron diferencias significativas.

Diferentes estudios han demostrado que el valor del descenso en las unidades de captación SUV del PET/TAC es un factor predictivo de respuesta tras tratamiento neoadyuvante (79, 80), siendo esta asociación mucho más pronunciada en tumores HER2 positivo. Así, en un análisis acerca de la asociación del descenso en las unidades de captación SUV tras un ciclo de quimioterapia neoadyuvante y la obtención de RCp en cada uno de los subtipos moleculares se demostró que esta variación es un factor predictivo independiente de RCp únicamente en el subtipo HER2 positivo, tanto en el

análisis univariante como en el multivariante. En este subgrupo de pacientes un descenso de SUV del 75% tuvo una HR de 6,31 (95% IC 1,10-39,16, $p=0,03$), identificando un subgrupo de pacientes altamente respondedoras. Estos datos han sido evaluados de forma prospectiva en el ensayo AVATAXHER (81), en el que la variación en las unidades SUV tras un primer ciclo de QNA con docetaxel y trastuzumab se correlacionó con la probabilidad de obtención de RCp. Las pacientes respondedoras por PET/TAC recibieron 4 ciclos adicionales de docetaxel y trastuzumab, mientras que las no respondedoras fueron aleatorizadas 2:1 a recibir 4 ciclos de docetaxel y trastuzumab o la misma combinación junto con bevacizumab. De las 142 pacientes incluidas en el estudio, 65 fueron consideradas respondedoras. La tasa de RCp fue de 53,6% en este grupo de pacientes (IC 95% 41,2-65,7), 43,8% en las no respondedoras tratadas con bevacizumab (IC 95%, 29,5-58,8) y 24% en las no respondedoras no tratadas con bevacizumab (IC 95%, 9,4-45,1).

En el subgrupo de pacientes con tumores HER2 positivo son varios los biomarcadores que actualmente están siendo evaluados. La sobreexpresión de HER2 conduce a una activación de múltiples vías de señalización intracelular, incluida la vía Pi3K/AKT. En un reciente estudio (82) que incluyó 22 pacientes tratadas en neoadyunción con trastuzumab, la pérdida de expresión de fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) y la presencia de mutaciones en Pi3K se asociaron de forma estadísticamente significativa a una menor RCp (18,2% vs 66,7%, $p=0,015$). Estos datos son consistentes con los resultados de otros estudios de diseño similar (83, 84). Con respecto a lapatinib, el efecto observado en cuanto a la expresión de PTEN parece ser el inverso. Así, en el estudio previamente mencionado (84), el 92,3% (12/13) de las pacientes con pérdida de expresión de PTEN alcanzaron una RCp frente al 41,2%

(7/17) de las pacientes con una expresión normal. Con respecto a la presencia de mutaciones en Pi3K, no parece haber una relación con la RCp en pacientes tratadas con lapatinib. PTEN, por tanto, podría seleccionar dentro del grupo de pacientes con tumores HER2 positivo un subgrupo de pacientes resistente a trastuzumab, pero sensible a lapatinib. Estos datos, sin embargo, deben ser contrastados con el análisis de biomarcadores dentro de estudios fase III.

Otro posible factor predictivo de respuesta a terapia anti-HER2 sería la expresión de la forma truncada del receptor, p95HER2, en la que se pierde el dominio extracelular de unión de trastuzumab, pero se conserva el dominio kinasa intracelular. La positividad de p95HER2 se asociaría por tanto a resistencia a trastuzumab, no observando sin embargo diferencias en cuanto a la eficacia de lapatinib. En este sentido, un estudio translacional de 153 pacientes incluidas en el estudio GeparQuatro demostró un incremento estadísticamente significativo en la tasa de RCp en pacientes con positividad de p95HER2 (punto de corte 10%) (58,2% vs 32,6%, $p=0,009$) (85). Estos resultados no se reprodujeron en el ensayo CHER-LOBB, donde la expresión de p95 no se correlacionó con diferencias en RCp.

En el subgrupo de pacientes con tumores triple negativo la ausencia de dianas terapéuticas claramente establecidas confiere a la identificación de factores predictivos una mayor importancia con el objetivo de poder optimizar las diferentes estrategias terapéuticas. Actualmente, hay pocos estudios que aborden este tema. En este sentido, sin embargo, en 2.011 se publicó el estudio de Masuda H et al (86), en el que se evaluó la expresión de RH, HER2, Ki67, p53, CK5/6, EGFR y receptor de andrógeno mediante inmunohistoquímica en las muestras de 33 pacientes tratadas con QNA basada en

antraciclinas y taxanos. La tasa de RCp fue de 36%, siendo significativamente inferior en el subgrupo basal-like frente a tumores no basal-like (23% vs 64%, $p=0,02$), si bien esta diferencia fue negativa en el análisis multivariante. De todos los datos evaluados, Ki 67 alto en la biopsia pretratamiento (>50%) y HER2 (2+) fueron identificados como factores predictivos de RCp en tumores con perfil triple negativo. Además, tanto la determinación basal de Ki 67 como un descenso en la muestra quirúrgica de aquellas pacientes con enfermedad residual, se correlacionó de forma significativa con la SLE.

Desde 1.992 son varios los estudios que han demostrado el valor pronóstico de la infiltración linfocitaria tumoral, fundamentalmente en los subtipos HER2 y triple negativo (87, 88). Existen, además, datos que sugieren que podría tratarse de un factor predictivo de RCp en dichos subtipos de cáncer de mama. En las pacientes tratadas en el ensayo GeparSixto se observó que en el subgrupo de pacientes con un fenotipo linfocitario predominante (>60% de células linfocitarias en el estroma tumoral) la RCp fue superior al subgrupo de pacientes sin dicho fenotipo, tanto en pacientes con perfil HER2 positivo como triple negativo, si bien esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en el primer caso. Estos datos justifican el desarrollo de nuevos ensayos clínicos con inmunomoduladores en estas dos poblaciones de pacientes con cáncer de mama precoz.

1.4.3 Valor pronóstico de respuesta completa patológica. Marcador subrogado de supervivencia

El valor pronóstico de la RCp tras quimioterapia neoadyuvante y su impacto positivo tanto en SLE como en SG ha sido demostrado en múltiples estudios, constituyendo un potencial marcador indirecto de supervivencia. Este beneficio, sin

embargo, puede no ser constante en los diferentes subtipos intrínsecos de cáncer de mama. En este sentido, el meta-análisis de von Minckwitz et al (66) demostró que la RCp, definida como ypT0 ypN0, no es un factor predictivo de SLE ni SG en tumores con perfil luminal A (HR 1,305, $p=0,39$ para SLE y 1,16, $p=0,75$ para SG) a diferencia de lo que sucede en tumores HER2 enriquecidos (HR 3,95, $p< 0,001$ para SLE y 4,0 $p=0,002$ para SG) y en tumores con perfil triple negativo (HR 6,02, $p< 0,001$ para SLE y 12,41, $p< 0,001$ para SG). En el subtipo luminal B el valor pronóstico de la RCp se limita a aquellos tumores sin sobreexpresión/amplificación de HER2.

El metaanálisis realizado por la FDA de los 12 ensayos de neoadyuvancia con más de 12.000 pacientes (67) confirmó el valor pronóstico de RCp en los subtipos luminal B sin sobreexpresión de HER2, HER2 puro y triple negativo. Sin embargo, a diferencia del metaanálisis anterior, se observó beneficio, aunque marginal, en términos de SG en pacientes con tumores perfil luminal A que presentaron RCp ($p=0,023$), así como en pacientes con tumores luminal B enriquecidos con HER2 ($p=0,023$ para pacientes sin tratamiento con trastuzumab y $p=0,028$ para pacientes tratadas con trastuzumab).

Estos datos sugieren que en tumores con sobreexpresión/amplificación de HER2 el valor pronóstico de RCp depende de la expresión de receptores hormonales. En el año 2.006 Guarneri et al (89) publicaron un estudio retrospectivo de 1.731 pacientes tratadas en el MDACC entre 1.988 y 2.005, de las cuales el 91% recibió un tratamiento neoadyuvante basado en antraciclina y el 66% en antraciclina y taxanos. En pacientes con tumores HER2 positivo la RCp 15% en pacientes con positividad de RH frente a 29% en pacientes con RH negativos, $p<0,001$. La administración de trastuzumab

produjo diferencias similares según la expresión de RH, siendo 1,5-2 veces más probable en tumores con RH-. Recientemente los datos de los estudios NeoALTTO, NeoSPHERE y TBCR006 han confirmado estos hallazgos.

Los datos de los estudios y metaanálisis detallados con anterioridad arrojan datos controvertidos en cuanto al valor pronóstico de la RCp en tumores poco proliferativos (luminal A y luminal B sin sobreexpresión de HER2). En estas pacientes posiblemente la RCp no es un buen marcador indirecto de supervivencia debiendo, por tanto, buscar otro método para evaluar el pronóstico de estas pacientes.

Como se ha comentado con anterioridad, la RCp tampoco es un buen subrogado de supervivencia en pacientes con tumores RH+/HER2. El metaanálisis de Von Minckwitz (66) demuestra que en tumores HER2 positivo la RCp varía según la expresión de RH, siendo significativamente inferior en pacientes con RH+ (15% vs 29%, $p > 0,001$). A diferencia de lo que sucede en tumores más proliferativos, las pacientes con RH+/HER2 positivo que no alcanzan una RCp no presentan un elevado riesgo de recaída, dado que se benefician del tratamiento adyuvante con hormonoterapia. Sin embargo, cuando estas pacientes presentan RCp el beneficio desde el punto de vista pronóstico es menor, presentando una menor SLE que las pacientes con tumores triple negativo o RH-/HER2 positivo. El peor pronóstico de estas pacientes puede explicarse en base al menor beneficio de estas pacientes a tratamiento adyuvante o al desarrollo de resistencias tempranas a terapia anti-HER2 y/o hormonoterapia. Estos datos se confirman en los estudios adyuvantes. En el estudio Hera, la HR en pacientes RH+/HER2 positivo presentó una mayor amplitud en el intervalo de confianza en comparación con tumores sin expresión de receptores hormonales. Al igual que en el

caso de pacientes con tumores RH+/HER2 negativo, la determinación de Ki67 basal y en el espécimen quirúrgico podría tener valor pronóstico en este subgrupo de pacientes. Los datos de varios ensayos actualmente en fase de reclutamiento arrojarán información en este sentido (90-92).

Por otra parte, hay estudios que demuestran que el valor de la RCp a nivel mamario y axilar no tiene el mismo significado pronóstico, siendo de mayor importancia la obtención de una respuesta a nivel axilar. En este sentido, Hennessy y cols. (93) publicaron en 2.005 un análisis retrospectivo realizado en el MDACC que incluyó 925 pacientes con cáncer de mama tratadas con QNA. De ellas, 403 pacientes presentaron citología positiva en los ganglios axilares previamente al inicio del tratamiento neoadyuvante; después de éste 89 pacientes (23%) desarrollaron una RCp a nivel axilar. En este análisis se evidenció que la SLE y la SG a los 5 años para aquellas pacientes que obtuvieron una RPc axilar, en comparación con aquellas pacientes que no la alcanzaron, fue de 93% vs 87% y 72% vs 60%, respectivamente. Hay que destacar que en aquellas pacientes que obtuvieron una RCp en los ganglios axilares con persistencia de tumor residual a nivel mamario el pronóstico no se vio afectado.

Hay que tener en cuenta, por otra parte, que no todas las pacientes que obtienen una RCp presentan el mismo pronóstico a largo plazo. A pesar de que la tasa de recurrencia sistémica es baja en este grupo de pacientes, factores como el estado premenopáusico, estadios clínicos IIIB y IIIC, resección de menos de 10 ganglios durante la intervención y la presencia de invasión linfovascular, se asocian con una mayor tasa de recurrencia, según un estudio realizado en el MDACC (94).

1.5- Tratamiento neoadyuvante: un nuevo modelo para la aprobación precoz de fármacos e identificación de nuevos biomarcadores.

Históricamente, la aprobación de nuevos fármacos en cáncer de mama se ha iniciado en la enfermedad avanzada. La incorporación en adyuvancia se ha producido años más tarde, tras la realización de ensayos clínicos con miles de pacientes, elevados costes y con largos periodos de seguimiento. En los últimos años, sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos se ha trasladado al contexto neoadyuvante, permitiendo obtener datos de eficacia de forma precoz dado el valor pronóstico que ha demostrado la RCp, el objetivo primario en la mayor parte de estudios de neoadyuvancia.

Hay que tener en cuenta, por otra parte, que en los últimos años la mayor parte de los fármacos en investigación son terapias dirigidas, en cuyo correcto desarrollo es fundamental la identificación de factores predictivos de respuesta. En este sentido, la neoadyuvancia proporciona el escenario ideal para identificar nuevos biomarcadores, validar los biomarcadores identificados en otros contextos, como por ejemplo en estudios de enfermedad metastásica, y para correlacionar los cambios observados en dichos biomarcadores tras el inicio del tratamiento con la supervivencia. Este es el caso, por ejemplo, del Ki67, cuyo valor tras 2 semanas tras el inicio de la terapia endocrina neoadyuvante se ha correlacionado con el riesgo de recaída (95). Además, los estudios de imagen realizados durante el tratamiento neoadyuvante permiten desarrollar nuevos biomarcadores no invasivos. Así, en el estudio NeoALTTO, las pacientes que no presentaron respuesta en el FDG-PET realizado a las 6 semanas de tratamiento presentaron una menor probabilidad de obtener RCp (19% vs 44%, $p=0,05$) (96).

Por otra parte, en las pacientes que no obtienen RCp tras la neoadyuvancia, el tumor residual constituye un material muy valioso en cuanto a la identificación de mecanismos de resistencias, activación de vías compensatorias y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Así, por ejemplo, en el caso del subtipo triple negativo, la utilización de técnicas de secuenciación de nueva generación sobre el tumor residual ha permitido identificar la presencia de aberraciones moleculares en 5 vías de señalización, que pueden ser potencialmente bloqueadas mediante la incorporación de terapia dirigida: Pi3K/mTOR (inhibidores Pi3K/mTOR), reparación del DNA (inhibidores de PARP), Ras/RAF (inhibidores de MEK/ERK), ciclo celular (inhibidores de ciclinas) y receptores de factores de crecimiento (inhibidores de tirosin kinasa) (97).

Reconociendo la importancia de los ensayos en neoadyuvancia en el desarrollo de nuevos fármacos, la FDA anunció recientemente la consideración de los ensayos aleatorizados en neoadyuvancia en la aprobación precoz de nuevos fármacos en cáncer de mama localizado (1). Dicha aprobación acelerada se basa en la RCp, mientras que la aprobación regular se deberá basar en datos de SLE y SG. En base a esta regulación, la FDA aprobó el pertuzumab en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama precoz, HER2 positivo en septiembre de 2.013.

En el desarrollo de nuevos fármacos en el contexto neoadyuvante hay que tener en cuenta, sin embargo, que la población diana de dichos ensayos son pacientes potencialmente curables. Así pues, cuando un nuevo compuesto es testado en neoadyuvancia los datos de seguridad a largo plazo son menores que en el caso del desarrollo tradicional, en el que cuando un fármaco llega al tratamiento neoadyuvante han pasado más de diez años desde la incorporación de dicho fármaco a la enfermedad

avanzada. En el diseño de estos ensayos, por tanto, se debe tener en cuenta una serie de cuestiones metodológicas especiales que permitan asegurar, ante todo, la seguridad de las pacientes, con un seguimiento estrecho, monitorizaciones frecuentes y evaluación de datos de eficacia tempranos.

2

Hipótesis

“La verdad en ciencia puede ser definida como la hipótesis de trabajo que mejor se ajusta para abrir el camino a la siguiente mejor ajustada.”

Konrad Lorenz

Diferentes estudios han demostrado el valor pronóstico de la respuesta patológica tras tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz, fundamentalmente en el caso de tumores con mayor proliferación (tumores con perfil triple negativo, HER2 puro y luminal B con sobreexpresión/amplificación de HER2). Existen diferentes métodos de valoración de la respuesta patológica. Uno de ellos es el RCB, desarrollado por el MDACC. Este índice pronóstico no ha sido validado de forma externa. La hipótesis fundamental de nuestro trabajo es que el RCB constituye un índice pronóstico en la evaluación de las pacientes con cáncer de mama precoz tratadas con QNA y que este índice puede ser más eficaz que otros sistemas pronósticos de evaluación histopatológica actualmente utilizados (Miller y Payne y RDBN).

3

Objetivos

“En algún lugar, algo increíble está esperando ser conocido”

Carl Sagan

2.1 Objetivo primario:

- Validación del Residual Cancer Burden (RCB) como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama tratadas con QNA y comparación de RCB con otros dos sistemas de evaluación histopatológica de respuesta tras tratamiento neoadyuvante (Miller y Payne y RDBN) en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

2.2 Objetivos secundarios:

- Identificación de los factores clínicos, patológicos y terapéuticos relacionados con la obtención de RCp.
- Evaluación la expresión de Ki 67 en la biopsia, pieza y cirugía y modificación entre ambos como factor pronóstico en pacientes tratadas con QNA.

4

Metodología

“Nada tiene tanto poder para ampliar la mente como la capacidad de investigar de forma sistemática y real todo lo que es susceptible de observación en la vida”.

Marco Aurelio

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han incluido pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama precoz, tratadas con QNA en Servicio de Hematología y Oncología Médicas del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre enero de 2.003 y agosto de 2.011.

Las pacientes fueron identificadas realizando un análisis retrospectivo de una base de datos mantenida de forma prospectiva de que dispone el Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, en la que se detallan las características demográficas de la paciente, diagnóstico, estadio y tipo de tratamiento realizado.

4.1- Población de estudio

Criterios de inclusión:

Las pacientes elegibles para la inclusión en este estudio cumplen todos los criterios siguientes:

- Mujeres con edad ≥ 18 años en el momento de firma del consentimiento informado.
- Pacientes con diagnóstico histológico y/o citológico de carcinoma infiltrante de mama.
- Pacientes con cáncer de mama operable, estadios I-IIIc.
- Pacientes con una biopsia de diagnóstico disponible. Será referible bloque tumoral. En su defecto se aceptará un mínimo de 5-7 cortes sin teñir.
- Pacientes con un estado funcional 0-1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que el investigador considere estable en el momento de la selección.
- Pacientes sin contraindicación para recibir QNA.

Criterios de exclusión:

Las pacientes no deben cumplir ninguno de los siguientes criterios para participar en este estudio:

- Pacientes con enfermedad metastásica o localmente recurrente.
- Pacientes que hayan recibido un tratamiento sistémico (p. ej. quimioterapia, tratamiento endocrino o terapia dirigida) o radioterapia para cáncer de mama antes de su participación en el estudio.
- Pacientes con antecedentes de incumplimiento de la pauta posológica médica.

Tras la identificación de las pacientes, se procedió a la revisión exhaustiva de la historia clínica de cada paciente, con el objetivo de registrar variables clínicas (edad, estado menopáusico, tamaño tumoral y evaluación axilar al diagnóstico), patológicas (tipo histológico, grado histológico, expresión de receptores hormonales, HER2 y Ki 67 en la biopsia y la cirugía y tamaño tumoral y afectación ganglionar patológicas) y terapéuticas (tipo de QNA, tipo de cirugía, terapia endocrina, radioterapia) que permitan llevar a cabo la investigación detallada con anterioridad.

4.2- Evaluación patológica

En este estudio se dispone de información procedente de dos muestras patológicas. La primera muestra (muestra 1) corresponde a la muestra archivada de la biopsia del diagnóstico inicial de cáncer de mama (bloque tumoral o, en su defecto, 5-7 laminillas precortadas o con sacabocados). La muestra 1 se obtuvo mediante la realización de una biopsia con aguja gruesa, obtenida de forma directa en el caso de lesiones fácilmente accesibles, mediante control ecográfico en el caso de lesiones difícilmente accesibles mediante palpación, pero visibles ecográficamente, o mediante control mamográfico (estereoataxia), generalmente en el caso de microcalcificaciones. La segunda muestra (muestra 2) corresponde a la pieza quirúrgica.

Las muestras 1 y 2, una vez extraídas y fijadas con formol al 10%, fueron remitidas al Servicio de Anatomía Patológica para su posterior procesado. Tras su recepción inicial y asignación de número de identificación, el patólogo procedió a la realización de una descripción meticulosa de las características macroscópicas de la muestra, que incluyó tipo de pieza, estructuras que la componen, dimensiones, peso, forma y color, así como la identificación de las áreas normales y de las aparentemente

patológicas. Una vez realizada la descripción macroscópica, el patólogo procedió a seleccionar las áreas a estudiar. Posteriormente dichas secciones fueron introducidas en un procesador automático de tejidos, donde las muestras fueron tratadas con diferentes reactivos, con el objetivo de reemplazar progresivamente el agua del tejido por alcohol, xileno y, finalmente, parafina. Una vez parafinadas, las muestras fueron seccionadas en cortes con un grosor de 4 micras con ayuda de un micrótomo y posteriormente teñidas con la técnica de hematoxilina-eosina. En el caso de la muestra 2, el muestreo sistemático de la pieza quirúrgica incluyó la zona macroscópicamente visible del lecho tumoral y el tejido inmediatamente adyacente, con el objetivo de evaluar correctamente el área en la que se localizaba el tumor previamente a la administración de QNA y la posible infiltración del borde quirúrgico. En el caso de las pacientes en las que macroscópicamente no hubo evidencia macroscópica de tumor residual, se usó como referencia para proceder al muestreo el marcaje pretratamiento de la lesión.

La información que se recogió de la muestra 1 incluyó: tipo histológico, el grado histológico y la expresión de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP), HER2 y Ki 67. En la muestra 2, además de los aspectos evaluados en la muestra 1, se recogió información referente al tamaño tumoral, afectación ganglionar, presencia de componente de carcinoma ductal in situ (CDIS), celularidad invasiva residual y respuesta a QNA en la mama y en la axila. Además, en ambas muestras se realizaron tinciones inmunohistoquímicas para determinar la expresión de E-cadherina y de diferentes marcadores específicos de células mioepiteliales (p63, calponina y miosina de músculo liso) y células endoteliales linfáticas (D2-40 y CD31).

El tipo histológico fue definido de acuerdo con las recomendaciones

internacionales.

El grado histológico se determinó siguiendo el sistema de gradación de Scarff-Bloom-Richardson, El método se basa en la asignación de una puntuación (1 a 3) a cada una de las siguientes características tumorales: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis. En la evaluación de la formación de túbulos sólo se consideraron las estructuras con una clara luz central y se puntuaron: 1: formación de túbulos mayor del 75% del área tumoral; 2: 10-75% del tumor; 3: menos del 10%. El pleomorfismo nuclear se valoró en relación a la variabilidad de la forma y el tamaño de los núcleos neoplásicos en comparación con los normales. La irregularidad de los contornos nucleares y el número y tamaño del nucléolo se evaluaron como características adicionales. La puntuación asignada fue: 1: núcleos pequeños, regulares y uniformes con mínima variación de forma y tamaño; 2: moderada variación de forma y tamaño; 3: marcada variación de forma y tamaño. El número de mitosis se evaluó en la periferia de los tumores y se contaron exclusivamente mitosis claras, obviando aquellas imágenes dudosas que pudieran corresponder a núcleos pícnóticos en apoptosis. Una vez sumadas las puntuaciones establecidas para cada característica tumoral, el carcinoma se consideró grado 1 (bien diferenciado), puntuación 3-5, grado 2 (moderadamente diferenciado), puntuación 6-7 y grado 3 (pobremente diferenciado) puntuación 8-9.

La determinación inmunohistoquímica de la expresión de receptores hormonales y HER2 se llevó a cabo utilizando los siguientes reactivos: receptor de estrógeno: CONFIRM anti-ER (SP1), Ventana Medical Systems; receptor de progesterona: CONFIRM anti-PGR (1E2), Ventana Medical Systems; Ki 67: CONFIRM anti-Ki67 (30-

9), Ventana Medical Systems; HER2: pathway anti-HER2 (4B5), Ventana Medical Systems. Para ello se utilizó la plataforma automática Benchmark XT (Ventana Medical Systems), de acuerdo con las recomendaciones establecidas por la compañía de comercialización. Cada determinación inmunohistoquímica incluyó un control externo con el objetivo de validar el estado de expresión de cada proteína.

En relación con la determinación del índice Ki67, de acuerdo con las recomendaciones establecidas por Dowset, las áreas investigadas fueron las que presentaron una tinción más intensa, contando aproximadamente 1.000 células con una magnificación de 400 aumentos. Las células teñidas con el anti-Ki67 fueron contadas y expresadas en porcentaje.

El tamaño tumoral residual en dos dimensiones se determinó evaluando la extensión del área involucrada por todas las islas de células tumorales invasivas residuales y estroma intermedio, sin incluir el lecho tumoral más allá del área que contenía células tumorales invasivas residuales. En el caso de múltiples focos tumorales presentes en la imagen de pretratamiento o focos tumorales separados por el tejido mamario normal, se midió el tamaño bidimensional de forma independiente de cada lesión.

La evaluación axilar se realizó sobre los ganglios procedentes de la linfadenectomía axilar o la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela. El procedimiento para evaluar los ganglios linfáticos centinela y los ganglios linfáticos axilares fue el mismo que para los especímenes no neoadyuvantes. Todos los ganglios linfáticos extirpados quirúrgicamente fueron seccionados a intervalos de 2 mm y

enteramente sometidos para evaluación histológica, incluyendo la determinación del número de ganglios extirpados e infiltrados, la determinación microscópica del tamaño del mayor depósito metastásico y la presencia de extensión extranodal. La presencia de micrometástasis o células tumorales aisladas fue también documentada.

La respuesta patológica fue evaluada en la muestra de la cirugía (tumorectomía o mastectomía, así como ganglios axilares) por parte del patólogo de acuerdo con tres sistemas de evaluación de respuesta patológica tras QNA, a saber, sistema de Miller y Payne, RCB y RDBN.

La determinación de la respuesta tumoral en base al sistema de Miller y Payne se basó en la comparación de la celularidad invasiva entre las muestras 1 y 2, teniendo en cuenta exclusivamente, en el caso de la muestra 2, la pieza de mastectomía o tumorectomía, dado que en este sistema de evaluación de respuesta no se incluye la respuesta axilar. En función de la reducción de dicha celularidad, se diferenciaron 5 grados de respuesta:

- Grado 1: No cambio, no reducción significativa en el porcentaje de células malignas;
- Grado 2: Reducción menor de células tumorales ($\leq 30\%$);
- Grado 3: Reducción de las células tumorales entre el 30% y el 90%;
- Grado 4: Reducción de las células tumorales $> 90\%$;
- Grado 5: no hay células malignas identificables, DCIS puede estar presente.

Los grados 1-4 se clasificaron como respuesta patológica parcial y grado 5 como

RCp.

La determinación de la extensión de la enfermedad residual de acuerdo con el índice de RCB se basó en la integración de los siguientes datos en una fórmula matemática proporcionalda por el MDCC <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/www.mdanderson.org/breastcancer>: diámetros bidimensionales del lecho tumoral primario en la muestra 2, la proporción del lecho tumoral primario que contenía carcinoma invasivo, el número de ganglios linfáticos axilares infiltrados y el diámetro de la mayor metástasis en un ganglio linfático axilar. Las mediciones bidimensionales del lecho del tumor primario residual se registraron a partir de la evaluación macroscópica de la muestra 2. En el caso de tumores múltiples, se registraron las dimensiones de los tumores más grandes. El resultado de esta fórmula fue un dato numérico, una variable continua que, de acuerdo con los datos del estudio de Symmans (62), se transformó en variable categórica según la siguiente gradación:

- RCB 0: Sin enfermedad residual (RCp);
- RCB-I: Enfermedad residual mínima. (RCB 0,01 a 1,36);
- RCB-II: Enfermedad residual moderada (RCB 1,37 a 3,28);
- RCB-III Enfermedad residual extensa (RCB>3,28).

El RDBN se calculó en base los datos del tamaño tumoral, infiltración ganglionar y grado histológico, integrados en la siguiente fórmula (63):

$$\text{RDBN} = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio ganglionar (0-3)} + \text{grado histológico (1-3)}.$$

En función del resultado obtenido, las pacientes fueron asignadas a una de las

siguientes categorías:

- RDBN-I (RCp): Pacientes con valor $RDBN=0$;
- RDBN-II: Pacientes con valor $RDBN>0$ y <3 ;
- RDBN-III: Pacientes con valor $RDBN\geq 3$ y $<4,4$;
- RDBN-IV: Pacientes con $RDBN\geq 4,4$.

4.3- Análisis estadístico

En primer lugar, se procedió a realizar un análisis exploratorio de las principales características de interés, utilizando tablas de frecuencias para las variables cualitativas y estadísticos descriptivos no robustos (media y desviación típica) y robustos (mediana y rango intercuartílico) para las variables cuantitativas.

Para poder proceder a la valoración del objetivo primario, para cada paciente se determinó la SG y SLE. La SG se definió como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer de mama hasta la muerte por cualquier causa. Para calcular la SLE se consideró el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la recurrencia o muerte por cualquier causa. Tanto para SG como para SLE se construyeron curvas de supervivencia ajustadas mediante el método de Kaplan-Meier para cada uno de los grupos definidos por las variables RCB, Miller y Payne y RDBN. Se construyeron, en primer lugar, modelos de supervivencia univariantes para cada factor de interés mediante el ajuste de modelos de regresión de Cox. A partir de los factores univariantes significativos para un nivel de significación del 10% se construyó un modelo de supervivencia de regresión de Cox multivariante. Todos los análisis se realizaron con

el programa SPSS para Windows, utilizando pruebas bilaterales y un nivel de significación del 5%.

5

Resultados

“Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender”.

Marie Curie

Se han analizado los datos de 333 pacientes con cáncer de mama tratadas con QNA. Las pacientes incluidas en el estudio fueron diagnósticas entre enero de 2.003 y agosto de 2.011.

Las Tablas 4 y 5 muestra una descripción de las principales variables recogidas al diagnóstico. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 52,9 años. La mayor parte de las pacientes presentaban tumores ductales (87,4%) grado histológico 2-3 (77,4%), con perfil luminal Her2 negativo (50,9%) y estadio IIA (26,5%),

Tabla 4. Descripción de las principales características de las pacientes al diagnóstico.

Total	Total	Total	Total
	333 (100%)		333 (100%)
Edad al diagnóstico		Grado histológico clínico	
Media (DT)	52,9 (12,3)	1	42 (12,6%)
Mediana (RI)	51 (44-63)	2	143 (42,9%)
Menores de 50 años	155 (46,5%)	3	148 (44,5%)
De 50 o más años	178 (53,5%)	Tamaño tumoral clínico (mm)	
Situación respecto menopausia		Media (DT)	42,3 (21,2)
Premenopáusica	138 (41,4%)	Mediana (RI)	40 (25-55)
Perimenopáusica	31 (9,3%)	No consta	6 (1,8%)
Postmenopáusica	164 (49,3%)	T clínico	
Receptores Estrógenos Biopsia		1	40 (12,0%)
Positivos	232 (69,7%)	2	195 (58,6%)
Negativos	100 (30,0%)	3	60 (18,0%)
No consta	1 (0,3%)	4	38 (11,4%)
Receptores Progesterona Biopsia		N clínico	
Positivos	189 (56,8%)	0	226 (67,9%)
Negativos	143 (42,9%)	1	98 (29,4%)
No consta	1 (0,3%)	2	9 (2,7%)
HER2 Biopsia		Estadío clínico	
Positivos	103 (30,9%)	IA	29 (8,7%)
Negativos	229 (68,8%)	IIA	155 (46,5%)
No consta	1 (0,3%)	IIB	82 (24,6%)
Tipo histológico clínico		IIIA	29 (8,7%)
Ductal	291 (87,4%)	IIIB	38 (11,4%)
Lobulillar	34 (10,2%)		
Otros	8 (2,4%)		

La muestra de pacientes incluidas en este estudio reflejó fielmente los datos históricos en cuanto a la distribución de los diferentes subtipos de cáncer de mama, con un predominio de pacientes con subtipo luminal, seguido de los tumores con sobreexpresión/amplificación de Her2, siendo el subtipo histológico menos frecuente en nuestra muestra el triple negativo.

Tabla 5. Descripción del subtipo histológico de cáncer de mama de las pacientes al diagnóstico

- Luminal HER2 -	169 (50,9%)
- Luminal HER2 +	70 (21,1%)
- HER2 no luminal	34 (9,9%)
- Triple negativo	60 (28,1%)

Como se ha comentado con anterioridad, todas las pacientes incluidas en este estudio recibieron QNA. En la Tabla 6 se describen las características del tratamiento de QNA, así como de radioterapia y hormonoterapia administradas de forma adyuvante.

Tabla 6. Características del tratamiento de quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia

	Total
Total	333 (100%)
QT Neoadyuvante	
Antraciclinas	10 (3,0%)
Taxanos	12 (3,6%)
Antraciclinas+Taxanos	245 (73,6%)
Taxanos+AntiHER2	20 (6,0%)
Antraciclinas+Taxanos+AntiHER2	46 (13,8%)
Número de ciclos	
Media (DT)	7.51 (1,37)
Mediana (RI)	8 (8-8)
Hormonoterapia adyuvante	
No	65 (19,5%)
Sí	268 (80,5%)
Radioterapia adyuvante	
No	65 (19,5%)
Sí	268 (80,5%)

Tras la finalización del tratamiento con QNA, todas las pacientes fueron sometidas a intervención quirúrgica, que se llevó a cabo entre septiembre de 2.003 y octubre de 2.012. De las 333 pacientes incluidas en el estudio, 155 (46,5%) fueron sometidas a una cirugía conservadora y el resto, 178 pacientes (53,5%) a una cirugía radical.

La Tabla 7 muestra el resultado del estudio anatomopatológico de la pieza

quirúrgica. Hay que destacar que, de las 333 pacientes incluidas en el estudio, 47 (14,1%) lograron una respuesta patológica completa. La mayor parte de las pacientes de la muestra presentaron un estadiaje patológico I-II (65,7%). El muestreo ganglionar fue adecuado, con una media de 16,3 ganglios aislados, con una media de 12,3% ganglios infiltrados.

Tabla 7. Descripción de las características anatomopatológicas de la pieza quirúrgica

	Total		Total
Total	333 (100%)	Total	333 (100%)
Estadio patológico		Ganglios afectados	
Respuesta Completa	47 (14,1%)	Media (DT)	1,99 (3,65)
I	96 (28,8%)	Mediana (RI)	0 (0-2)
IIA	82 (24,6%)	Porcentaje afectados	
IIB	41 (12,3%)	Media (DT)	12,3 (21,9)
IIIA	43 (12,9%)	Mediana (RI)	0,0 (0,0-13,0)
IIIB	5 (1,5%)	Tamaño patológico tumoral	
IIIC	19 (5,7%)	Media (DT)	20,3 (19,5)
Ganglios examinados		Mediana (RI)	15 (6-29)
Media (DT)	16,3 (5,9)	No consta	1 (0,3%)
Mediana (RI)	16 (13-20)		
No consta	7 (2,1%)		

La Tabla 8 muestra las características anatomopatológicas de las 286 pacientes (85,9%) que no alcanzan respuesta patológica completa. El 87,7% de las pacientes presentaron tumores con un tamaño ≤ 5 cm sin afectación ganglionar (46,9%), grado histológico II (52,1%) y perfil luminal. El porcentaje de pacientes con tumores Her2 positivo concuerda con las cifras procedentes de bases de datos históricas (23,8%).

Tabla 8. Características anatomopatológicas de las pacientes sin RCp

	Total		Total
Sin Resp. Patológica Completa	286 (100%)	Sin Resp. Patológica Completa	286 (100%)
Receptores Estrógenos Pieza Quirúrgica		Tamaño tumoral patológico	
Positivos	210 (73,4%)	Media (DT)	23,7 (19,0)
Negativos	67 (23,4%)	Mediana (RI)	18 (11-30)
No consta	9 (3,1%)	No consta	1 (0,3%)
Receptores Progesterona Pieza Quirúrgica		T patológico	
Positivos	156 (54,5%)	0	9 (3,1%)
Negativos	121 (42,3%)	1	150 (52,4%)
No consta	9 (3,1%)	2	98 (34,3%)
HER2 Pieza Quirúrgica		3	21 (7,3%)
Positivos	68 (23,8%)	4	7 (2,4%)
Negativos	210 (73,4%)	No consta	1 (0,3%)
No consta	8 (2,8%)	N patológico	
Ganglios examinados		0	134 (46,9%)
Media (DT)	16,5 (6,1)	1	93 (32,5%)
Mediana (RI)	16 (13-20)	2	39 (13,6%)
No consta	6 (2,1%)	3	20 (7,0%)
Ganglios afectos		Grado histológico patológico	
Media (DT)	2,3 (3,9)	0	10 (3,5%)
Mediana (RI)	1 (0-3)	1	55 (19,2%)
Porcentaje afectos		2	149 (52,1%)
Media (DT)	14,4 (23,1)	3	66 (23,1%)
Mediana (RI)	5,1 (0,0-17,7)	No consta	6 (2,1%)

Para cada una de las pacientes se calculó el índice RCB del modo previamente descrito, recodificando el valor numérico del índice en cada una de las categorías anteriormente especificadas. En 20 pacientes el RCB no pudo ser calculado dada la ausencia de alguno de los factores necesario para ello.

Los valores de RCB de las pacientes incluidas en la muestra a estudio se detallan en la Tabla 9, reflejando que el subgrupo mayoritario de pacientes presentó un RCB II tras la QNA (44,7%). Como ya se ha descrito con anterioridad, el 14,1% de las pacientes alcanzaron RCB (RCB=0).

Tabla 9. Resultados del índice RCB

RCB	
No consta	20 (6,0%)
0	47 (14,1%)
I	57 (17,1%)
II	149 (44,7%)
III	60 (18,0%)
Media (DT)	2,8 (1,7)
Mediana (RI)	2,6 (1,56-3,8)
No consta	7 (2,4%)

Del mismo modo, para cada una de las pacientes del estudio se procedió a calcular el valor del índice RDBN (Residual Disease in Breast and Nodes) a partir de los datos del tamaño tumoral patológico, infiltración ganglionar y grado histológico, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{RDBN} = 0,2 \times (\text{Tamaño Patológico} / 10) + \text{pN} + \text{Grado Histológico Patológico}$$

Las pacientes cuyo RDBN fue igual a 0 son aquellas que alcanzaron RPc, mientras que el índice RDBN toma valores entre 1,0 y 7,2 para las pacientes con enfermedad residual. En base a estos datos, se procedió a realizar una recodificación del índice RDBN según el siguiente criterio: I (pacientes con RDBN=0 ► RCp), II (pacientes con RDBN>0 y <3), III (pacientes con RDBN>=3 y <4,4), IV (pacientes con RDBN>=4,4). En un total de 7 pacientes el RDBN no pudo ser calculado por ausencia de alguno de los tres factores necesarios para su cálculo.

En la Tabla 10 se recogen los valores observados de RDBN y Miller y Payne en esta muestra de pacientes. De acuerdo con el sistema de Miller y Payne, únicamente el 4,2% de las pacientes alcanzaron RPc (G5), un porcentaje muy inferior al 14,1%

descrito si utilizamos en índice RCB. Cuando el parámetro utilizado es el RDBN, existe una concordancia completa en términos de R_{Pc} con el índice RCB, demostrando una mayor similitud entre ambos índices.

Tabla 10. Valores de los índices RCB, RDBN y Miller y Payne en las pacientes analizadas

		Total			Total
Total		333 (100%)	Total		333 (100%)
Miller y Payne			RDBN		
G5		14 (4,2%)	No consta		7 (2,1%)
G4		57 (17,1%)	I		47 (14,1%)
G3		133 (39,9%)	II		121 (36,3%)
G2		69 (20,7%)	III		100 (30,0%)
G1		54 (16,2%)	IV		58 (17,4%)
No consta		6 (1,8%)	RCB		
RDBN			No consta		20 (6,0%)
Media (DT)		2,8 (1,7)	0		47 (14,1%)
Mediana (RI)		2,6 (1,5-3,8)	I		57 (17,1%)
No consta		7 (2,4%)	II		149 (44,7%)
RCB			III		60 (18,0%)
Media (DT)		2,8 (1,7)			
Mediana (RI)		2,6 (1,5-3,8)			
No consta		7 (2,4%)			

La concordancia entre los resultados de RCB y RDBN queda patente en la Tabla 11, en la que se observa que la totalidad de las pacientes con RCB=0 se engloban en el subgrupo de pacientes con RDBN-I. Esta concordancia se mantiene en el caso de RCB-I/RDBN-II, si bien no es completa, como en el caso anterior. En las categorías RCB-II/RDBN-III y RCB-III/RDBN-IV la equivalencia de datos disminuye.

Tabla 11. Datos correlacionados entre RCB y RDBN

Recuento		RCB_REC					Total
		RCB-0	RCB-I	RCB-II	RCB-III	RCB-No consta	
RDBN_REC	RDBN-I	47	0	0	0	0	47
	RDBN-II	0	46	62	3	10	121
	RDBN-III	0	8	69	16	7	100
	RDBN-IV	0	0	16	40	2	58
	RDBN-No consta	0	3	2	1	1	7
Total		47	57	149	60	20	333

5.1 Validación de RCB y comparación con Miller y Payne y RDBN

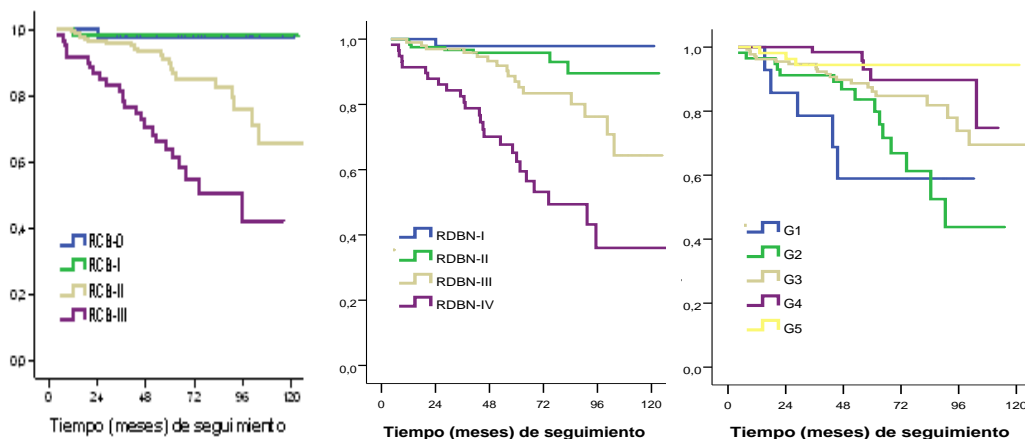
La validación del RCB como índice pronóstico en pacientes con cáncer de mama precoz tratadas con QNA y su comparación con el sistema de Millery Payne y RDBN se ha basado en el análisis de los datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad tanto en la totalidad de la población global incluida en este estudio y como en los diferentes subtipos histológicos de cáncer de mama.

5.1.1. Supervivencia Global

En este estudio, la mediana de seguimiento desde la cirugía fue de 56,3 meses. La SG se definió como el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la muerte por cualquier causa. De las 333 pacientes incluidas en el estudio, 51 (15,3%) fallecieron durante el seguimiento, de las cuales 48 fallecieron tras progresión y 3 fallecieron por otras causas. La supervivencia estimada fue del 93,9% (IC95% 91,4-96,5%) a los 36 meses, y del 87,3% (IC95% 83,3-91,3%) a los 60 meses. De las 47 pacientes con RCp, únicamente 1 falleció durante el seguimiento.

A continuación, se muestra la distribución de la SG según los valores de los índices RCB, RDBN y Miller y Payne (Figura 1). En dicha figura se puede observar que existen importantes diferencias en las curvas de supervivencia estimadas según el valor que adoptan los índices RCB ($p < 0,001$), RDBN ($p < 0,001$) y Miller y Payne ($p = 0,001$).

Figura 1. Curvas de supervivencia global estimadas según el valor de RDBN, RCB y Miller y Payne.



De forma adicional, la Tabla 12 muestra la SG estimada según los valores de los diferentes índices a los tres y cinco años, demostrando que las diferencias en términos de SG entre los diferentes subgrupos de cada uno de los índices analizados se acentúan al aumentar el periodo de seguimiento.

Tabla 12. Supervivencia global estimada a los 3 y 5 años según los valores de RDBN, RCB y Miller y Payne.

	SG 3 años	IC95%	SG 5 años	IC95%
RCB				
0	97,9%	93,7%	100%	97,9% 93,7%
I	98,2%	94,8%	100%	98,2% 94,8%
II	95,9%	92,7%	99,1%	89,5% 83,6%
III	81,6%	71,7%	91,4%	63,6% 50,5%
RDBN				
I	97,9%	93,7%	100%	97,9% 93,7%
II	96,7%	93,5%	99,9%	95,8% 92,2%
III	97,0%	93,6%	100%	87,0% 79,3%
IV	82,5%	72,6%	92,4%	65,2% 51,9%
Miller y Payne				
Grado 5	94,4%	88,3%	100%	94,4% 88,3%
Grado 4	98,4%	95,4%	100%	89,7% 79,8%
Grado 3	94,7%	90,9%	98,5%	87,4% 81,4%
Grado 2	91,2%	83,9%	98,6%	83,6% 72,9%

Grado 1	78,6%	57,1%	100%	58,9%	30,4%	87,5%
---------	-------	-------	------	-------	-------	-------

Por otra parte, al analizarlos coeficientes de los modelos de SG univariantes ajustados con los factores de interés según datos de análisis previos de los factores relacionados con la obtención de RCp, descritos con anterioridad, se puede observar que, desde el punto de vista univariante, el valor del RCB, RDBN, Miller y Payne y el estadio clínico son factores predictores relacionados significativamente con la supervivencia global de las pacientes analizadas.

Tabla 13. Ajuste univariante de la supervivencia global.

	Fallecen	No fallecen	HR	IC 95%	p-valor
Total	51 (15,3%)	282 (84,7%)			
RDBN					<0,001
I	1 (2,1%)	46 (97,9%)	(línea base)		
II	7 (5,8%)	114 (94,2%)	2,82	0,35 22,94	0,33
III	16 (16,0%)	84 (84,0%)	7,37	0,98 55,61	0,05
IV	25 (43,1%)	33 (56,9%)	24,38	3,30 179,97	0,01
RCB					<0,001
0	1 (2,1%)	46 (97,9%)	(línea base)		
1	1 (1,8%)	56 (98,2%)	0,83	0,05 13,29	0,87
2	20 (13,4%)	129 (86,6%)	6,70	0,90 49,91	0,06
3	25 (41,7%)	35 (58,3%)	22,99	3,11 169,67	0,01
Miller y Payne					0,003
G5	3 (5,6%)	51 (94,4%)	(línea base)		
G4	5 (7,2%)	64 (92,8%)	1,37	0,33 5,74	0,67
G3	21 (15,8%)	112 (84,2%)	2,89	0,86 9,70	0,01
G2	15 (26,7 %)	42 (73,7%)	5,63	1,63 19,50	0,01
G1	5 (35,7%)	9 (64,3%)	7,28	1,74 30,55	0,01
Edad					0,908
<50	24 (15,5%)	131 (84,5%)	(línea base)		
>=50	27 (15, %)	151 (84,8%)	0,97	0,56 1,68	
Estadio clínico					0,001
I-II	30 (11,3%)	236 (88,7%)	(línea base)		
III	21 (31,3%)	46 (68,7%)	2,58	1,47 4,53	
RE Biopsia					0,384
Negativo	18 (18,0%)	82 (82,0%)	(línea base)		
Positivo	33 (14,2%)	199 (85,8%)	0,77	0,44 1,38	
RP Biopsia					0,258
Negativo	26 (18,2%)	117 (81,8%)	(línea base)		
Positivo	25 (13,2 %)	164 (86,8%)	0,73	0,42 1,26	
HER2 Biopsia					0,547
Negativo	36 (15,7%)	193 (84,3%)	(línea base)		
Positivo	15 (14,6%)	88 (85,4%)	0,83	0,46 1,52	
Taxanos en QT neoadyuvante					0,440
No	1 (10,0%)	9 (90,0%)	(línea base)		
Sí	50 (15,5 %)	273 (84,5%)	2,19	0,30 15,87	
Número ciclos QT			0,88	0,74 1,05	0,150
Media (DT)	7,3 (1,3)	73, (1,3)			
Mediana (RI)	8 (8-8)	8 (8-8)			

Con la recodificación propuesta en los índices RCB y RDBN se observan que los dos grupos de mejor pronóstico tienen una supervivencia global muy similar, por lo que se procedió a reagrupar ambos grupos con el objetivo de obtener estimaciones de

menor variabilidad. Del mismo modo, el índice Miller y Payne se reagrupó en las dos categorías de mejor pronóstico y los dos grupos de peor pronóstico. Las estimaciones teniendo en cuenta estas recodificaciones quedan recogidas en la Tabla 14.

Tabla 14. Ajuste univariante de la supervivencia global con RCB, RDBN y Miller y Payne recodificadas.

	Fallecen	No fallecen	HR	IC 95%		p-valor
Total	51 (15,3%)	282 (84,7%)				
RDBN						<0,001
I-II	8 (4,8%)	160 (95,2%)	(línea base)			
III	16 (16,0%)	84 (84,0%)	3,21	1,37	7,50	0,007
IV	25 (43,1%)	33 (56,9%)	10,61	4,78	23,52	<0,001
RCB						<0,001
0-I	2 (1,9%)	102 (98,1%)	(línea base)			
II	20 (13,4%)	129 (86,6%)	7,38	1,72	31,0	0,007
III	25 (41,7%)	35 (58,3%)	25,32	5,99	106,95	<0,001
Miller y Payne						<0,001
G5-G4	8 (6,5%)	115 (93,5%)	(línea base)			
G3	21 (15,8%)	112 (84,2%)	2,41	1,07	5,43	0,035
G2-G1	20 (28,2%)	51 (71,8%)	4,97	2,18	11,29	<0,001

Con las cuatro variables significativas desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10% se procedió a construir un modelo multivariante (Tabla 15), siendo las únicas variables relacionadas significativamente con la SG y el valor del RCB y del RDBN.

Tabla 15. Ajunte multivariante de la supervivencia global.

	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
Estadio clínico			0,			0,
I-II	(línea base)			(línea base)		
III	2,582	1,471	4,533			
RDBN			<0,001			0,021
I-II	(línea base)			(línea base)		
III	3,208	1,372	7,500	0,007	1,747	0,636
IV	10,605	4,782	23,522	<0,001	3,972	1,346
RCB			<0,001			0,026
0-1	(línea base)			(línea base)		
2	7,377	1,724	31,565	0,007	9,155	1,138
3	25,318	5,994	106,950	<0,001	16,835	1,898
Miller y Payne			<0,001			0,081
G5-G4	(línea base)			(línea base)		
G3	2,405	1,065	5,431	0,035		0,259
G2-G1	4,965	2,184	11,289	<0,001		0,045

Con el fin de comprar los tres índices en términos de SG, se seleccionaron únicamente los 305 pacientes en los que los tres índices pudieron ser evaluados. La Figura 2 muestra las curvas ROC dependientes del tiempo correspondientes a cada uno de los sistemas pronóstico RCB, RDBN y Miller y Payne en los tiempos $t = 2$ años (negro), 4 años (azul) y 6 años (rojo). Además, en la Tabla 16 se reflejan los datos correspondientes a área bajo la curva ROC para los tiempos considerados (de 1 a 6 años), así como el p -valor asociado a cada comparación temporal, observando que las áreas encerradas por el índice basado en el RCB son mayores en todos los tiempos que la de los otros dos índices, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas para ningún tiempo de los considerados respecto al RDBN, siendo muy superiores a las del índice Miller y Payne.

Figura 2. Curvas ROC dependientes del tiempo para la supervivencia global del RDBN, RCB y Miller y Payne. En negro la curva para t = 2 años, en azul para t = 4 años y en rojo para t = 6 años.

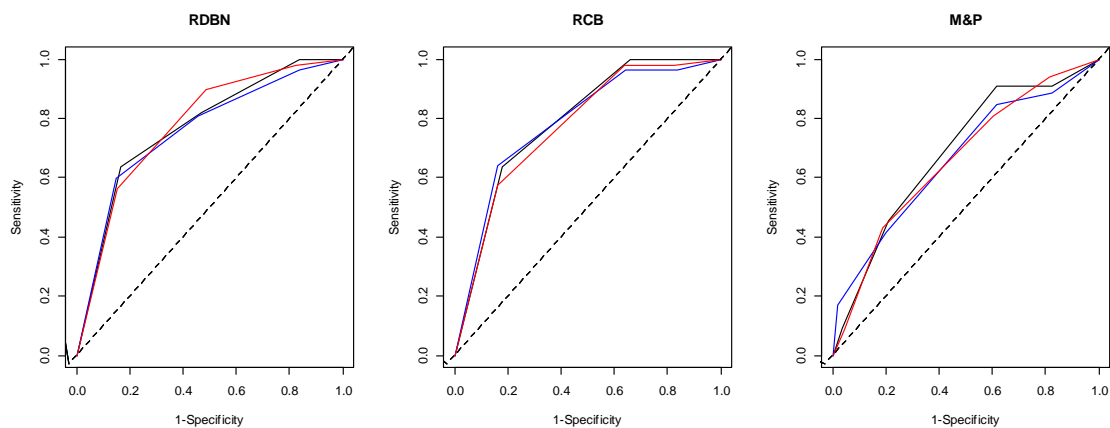
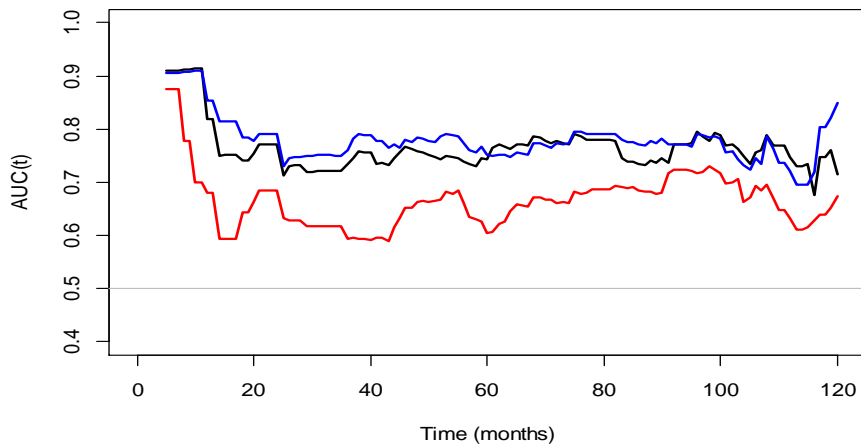


Tabla 16. Área bajo la curva ROC para los tres índices en diferentes tiempos.

	RDBN	RCB	p-valor	Miller y Payne	p-valor
t = 1 año	81,85	85,39	0,354	68,06	0,008
t = 2 años	77,10	79,12	0,556	68,40	0,136
t = 3 años	73,38	76,14	0,333	59,48	0,012
t = 4 años	75,80	78,47	0,389	66,31	0,019
t = 5 años	74,41	75,16	0,798	60,41	0,001
t = 6 años	77,76	77,27	0,871	66,14	0,018

Estos datos concuerdan con los representados en la Figura 3, que refleja la evolución del área bajo la curva ROC para el rango temporal considerado, siendo evidente que el correspondiente al RCB suele estar por encima de los correspondientes a los otros índices, si bien estas diferencias no resultan relevantes.

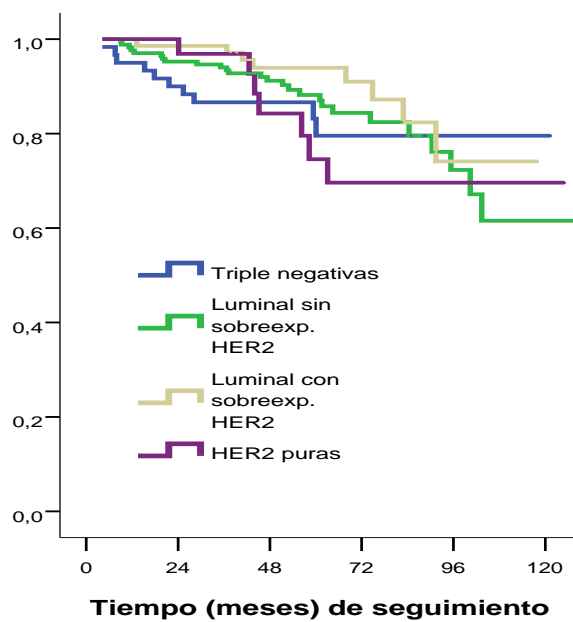
Figura 3. Áreas bajo las curvas ROC dependientes del tiempo para la supervivencia global del RDBN (negro), RCB (azul) y Miller y Payne (rojo).



Con el objetivo de evaluar la capacidad discriminativa de RCB, RDBN y Miller y Payne, se procedió a calcular el índice de concordancia C de Harrell de cada uno de ellos. Dicho índice es una medida de bondad de ajuste para resultados binarios en un modelo de regresión logística, que equivale al área bajo la curva ROC y sus valores varían entre 0,5 y 1. Los valores del índice C de Harrell fueron muy elevados para los tres índices, siendo de 0,870 (IC95% 0,789-0,952) para RCB, 0,829 (IC95% 0,735-0,924) para RDBN y 0,688 (IC95% 0,572-0,804) para el índice Miller y Payne. Como puede observarse, el valor para el índice C de Harrell de RCB es superior al de los otros dos índices, con unas diferencias respecto al RDBN que rozan la significación estadística ($p=0,083$) y con unas diferencias respecto al índice Miller y Payne muy significativas ($p < 0,001$).

Además, se procedió a analizar la SG en función con el subtipo de cáncer de mama, siendo los datos de SG superponibles a los comunicados de forma histórica, con una mejor supervivencia en los dos subgrupos de pacientes con tumores luminales y una peor supervivencia para las pacientes con tumores con sobreexpresión/amplificación Her2 y con perfil triple negativo (Figura 4).

Figura 4. Supervivencia global estimada para los diferentes estratos definidos.



5.1.1.1 Supervivencia Global para las pacientes con subtipo triple negativo

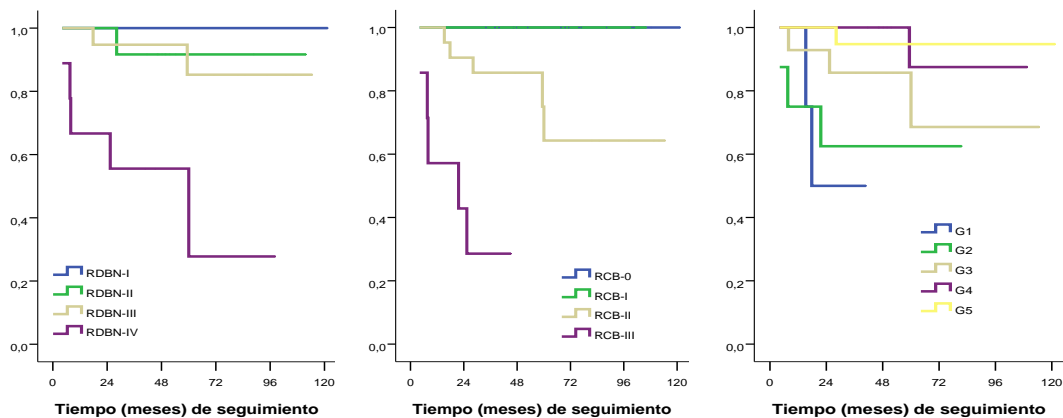
Como se ha descrito con anterioridad, en esta población hay 60 pacientes con tumores con perfil triple negativo en la muestra de biopsia. En este colectivo únicamente 10 pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento (16,7%), con una supervivencia estimada del 86,6% (IC95% 78,0-95,3%) a los 36 meses y del 83,2% (72,5-93,8%) a los 60 meses.

Dado el reducido número de pacientes con tumores con perfil triple negativo, la comparación de la capacidad discriminativa de cada uno de los índices en este subgrupo de pacientes respecto a la SG se ha visto dificultada. Se puede observar, sin embargo, que en el caso del RCB existe una clara diferencia en cuanto a la supervivencia en función del valor de RCB alcanzado, siendo superponible la SG para los grupos de RCB-0 Y RCB-I y muy superior a la de las pacientes con RCB-II y RCB-III. Las diferencias en términos de SG son también evidentes entre las pacientes con diferentes valores de RDBN y Miller y Payne, si bien no son tan llamativas como en el caso del RCB (Tabla 17, Figura 5). Este hecho queda patente al analizar el índice C de Harrell para cada uno de los tres índices, siendo el valor del índice C de Harrell superior para el RCB (0,986 con IC95% 0,970-1) que para el RDBN (0,901 con IC95% 0,778-1) y para el Miller y Payne (0,799 con IC95% 0,612-0,986), con diferencias que rozan la significación ($p=0,067$) en el primer caso y son significativas en el segundo ($p=0,019$). Estos datos son los correspondientes a analizar la SG de las 56 pacientes de las que se dispone información de los tres índices.

Tabla 17. Porcentajes de fallecimientos para cada categoría de los índices RSB, RDBN y Miller y Payne

	N	Muertes	%		N	Muertes	%
RDBN				Miller y Payne			
I	18	0	0,0%	Grado 5	19	1	5,3%
II	12	1	8,3%	Grado 4	15	1	6,7%
III	19	2	10,5%	Grado 3	14	3	21,4%
IV	9	5	55,6%	Grado 2	8	3	37,5%
No consta	2	2	100,0%	Grado 1	4	2	50,0%
RCB							
0	18	0	0,0%				
I	12	0	0,0%				
II	21	5	23,8%				
III	7	5	71,4%				
No consta	2	0	0,0%				

Figura 5. Supervivencia global de las pacientes con perfil triple negativo según valor de los índices.



5.1.1.2 Supervivencia Global en pacientes con subtipo luminal sin sobreexpresión HER2

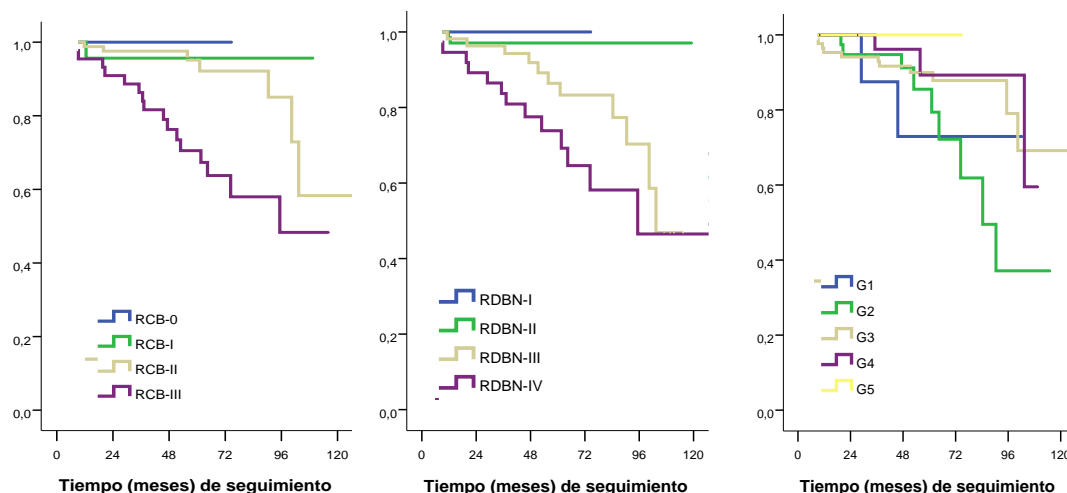
Como se ha descrito anteriormente, en la muestra de pacientes incluidas en este estudio hay 169 pacientes con negatividad para HER2 pero con RP y/o RE positivo en la biopsia. De ellas, 138 presentaban positividad en ambos receptores, 4 presentaron sóloexpresión positiva de receptores de progesterona y 27 tienen sólo positividad para los receptores de estrógenos. En este colectivo únicamente 26 pacientes fallecieron durante el seguimiento (15,4%), siendo la supervivencia estimada del 94,0% (IC95% 90,4-97,6%) a los 36 meses y del 88,2% (82,8-93,6%) a los 60 meses.

Tal y como sucedía en el caso anterior, el reducido número de eventos en este subgrupo de pacientes ha limitado el análisis de la capacidad predictiva de los tres índices considerados (RDBN, RCB y Miller y Payne) respecto a la SG. En este caso, los datos de SG de las pacientes que presentan RCB-0 tras QNA es superior al subgrupo de pacientes con RCB-I, a diferencia de los que sucedía en el caso de las pacientes con tumores con perfil triple negativo. Se puede observar, además, como la supervivencia de las pacientes con RCB-0/I es muy superior a la del resto de pacientes. Por otro lado, también a diferencia de lo que sucedía para las pacientes con tumores triple negativo, se observa una gran similitud entre las curvas de SG en función de las diferentes categorías de RCB y de RDBN (Tabla 18, Figura 6). De hecho, en el caso de las pacientes con tumores luminales sin sobreexpresión/amplificación de Her2, el valor del índice C de Harrell es superior para el RCB (0,901 con IC95% 0,814-0,988) que para el RDBN (0,855 con IC95% 0,744-0,966) y para el Miller y Payne (0,654 con IC95% 0,491-0,816), sin diferencias significativas ($p=0,133$) en el primer caso y muy significativas ($p=0,001$) en el segundo.

Tabla 18. Porcentaje de fallecimientos en cada grupo para los índices RCB, RDBN y Miller y Payne

	N	Muertes	%		N	Muertes	%
RDBN				Miller y Payne			
I	7	0	0,0%	Grado 5	8	2	25,0%
II	68	2	2,9%	Grado 4	38	9	23,7%
III	55	11	20,0%	Grado 3	85	11	12,9%
IV	37	13	35,1%	Grado 2	28	3	10,7%
No consta	2	0	0,0%	Grado 1	7	0	0,0%
RCB				No consta	3	1	33,3%
0	7	0	0,0%				
1	23	1	4,3%				
2	83	7	8,4%				
3	44	16	36,4%				
No consta	12	2	16,7%				

Figura 6. Supervivencia global de las pacientes con biopsia luminal sin sobreexpresión HER2 según el valor de los índices definidos.



5.1.1.3 Supervivencia Global en pacientes con subtipo luminal con sobreexpresión HER2

En la muestra de pacientes de este estudio había 70 pacientes con biopsia luminal con sobreexposición/amplificación de HER2 y positividad de al menos uno de los receptores hormonales. De ellas, 44 presentaban positividad en ambos receptores, 3 positividad únicamente para receptores de progesterona y 23 para receptores de estrógenos. En este colectivo únicamente 8 pacientes fallecieron (11,4%), con una supervivencia estimada del 98,6% (IC95% 95,8-100%) a los 36 meses y del 93,9% (88,1-99,7%) a los 60 meses. En la Tabla 19 se describen los datos correspondientes al número de fallecidos en cada grupo. El reducido número de eventos imposibilita la comparación entre los diferentes índices.

Tabla 19. Porcentaje de fallecimientos en cada grupo para los índices RCB, RDBN y Miller y Payne

	N	Muertes	%		N	Muertes	%
RDBN				Miller y Payne			
I	9	0	0,0%	Grado 5	13	1	7,7%
II	34	4	11,8%	Grado 4	20	0	23,7%
III	19	0	0,0%	Grado 3	26	4	15,4%
IV	3	4	66,7%	Grado 2	7	1	14,3%
No consta	2	0	0,0%	Grado 1	2	1	50,0%

RCB				No consta	2	1	50,0%
0	9	0	0,0%				
1	17	0	0,0%				
2	35	4	11,4%				
3	6	3	50,0%				
No consta	3	1	33,3%				

5.1.1.4 Supervivencia Global para las pacientes con subtipo HER2 puro

Como se ha descrito con anterioridad, en la muestra de pacientes del estudio había 33 pacientes con biopsia HER2 pura, es decir, con HER2 positiva y receptores de estrógenos y progesterona negativos. En este colectivo únicamente 7 pacientes fallecieron (21,2%), con una supervivencia estimada del 96,9% (IC95% 90,8-100%) a los 36 meses y del 74,6% (56,7-92,5%) a los 60 meses. En la Tabla 20 se puede observar ver el número de fallecidos en cada grupo. De nuevo, el reducido número de eventos imposibilita la comparación entre índices.

Tabla 20. Porcentaje de fallecimientos en cada grupo para los índices RCB, RDBN y Miller y Payne

	N	Muertes	%		N	Muertes	%
RDBN				Miller y Payne			
I	13	1	7,7%	Grado 5	15	1	6,7%
II	7	0	0,0%	Grado 4	6	1	16,7%
III	7	3	42,9%	Grado 3	8	3	37,5%
IV	5	3	60,0%	Grado 2	3	2	66,7%
No consta	1	0	0,0%	Grado 1	0	-	-
RCB				No consta	1	0	0,0%
0	13	1	7,7%				
1	5	0	0,0%				
2	10	4	40,0%				
3	2	1	50,0%				
No consta	3	1	33,3%				

5.1.1.5 Supervivencia Global para las pacientes con subtipo HER2 positivo

. En la muestra de pacientes de este estudio se identificaron 103 pacientes con tumores con sobreexpresión/amplificación de Her2 y negatividad de ambos receptores

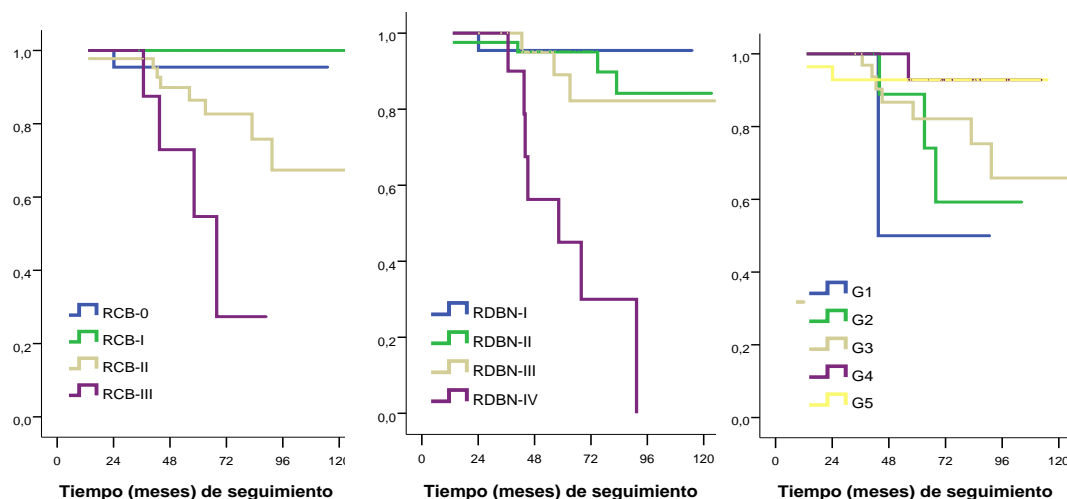
hormonales, de las cuales únicamente 15 pacientes fallecieron (14,6%), con una supervivencia estimada del 98,0% (IC95% 95,4-100%) a los 36 meses y del 88,0% (80,8-95,1%) a los 60 meses.

Al analizar la capacidad predictiva de los tres índices considerados (RDBN, RCB y Miller y Payne) respecto a la SG hay que tener en cuenta, de nuevo, que en este grupo de pacientes hubo muy pocos eventos, hecho éste que ha dificultado la comparación de los índices con las categorías definidas inicialmente. En la Tabla 21 se puede observar ver el número de fallecidos en cada grupo.

Tabla 21. Porcentaje de fallecimientos en cada grupo para los índices RCB, RDBN y Miller y Payne

	N	Muertes	%		N	Muertes	%
RDBN				Miller y Payne			
I	22	1	4,5%	Grado 5	28	2	7,1%
II	41	4	9,8%	Grado 4	26	1	3,8%
III	26	3	11,5%	Grado 3	34	7	20,6%
IV	11	7	63,6%	Grado 2	10	3	30,0%
No consta	3	0	0,0%	Grado 1	2	1	50,0%
RCB				No consta	3	1	33,3%
0	22	1	4,5%				
1	22	0	0,0%				
2	45	8	17,8%				
3	8	4	50,0%				
No consta	6	2	33,3%				

Figura 7. Supervivencia global de las pacientes con Her2 positivo en biopsia según el valor de los Índices definidos



Si se seleccionan los 94 pacientes en las que constan todos los índices, se puede observar cómo la capacidad discriminativa de los tres índices en este subgrupo de pacientes es menor que en el caso de las pacientes con tumores con perfil triple negativo o tumores luminales sin sobreexpresión/amplificación de Her2, el valor del índice C de Harrell es superior para el RCB (0,808 con IC95% 0,592-1) que para el RDBN (0,748 con IC95% 0,540-0,956) y para el Miller y Payne (0,648 con IC95% 0,414-0,882), sin diferencias significativas ($p= 0.$) en el primer caso y significativas ($p=0,013$) en el segundo. Esta menor capacidad discriminativa es evidente en al analizar las curvas de supervivencia según los valores de cada uno de los tres índices (Figura 7).

5.1.2. Supervivencia Libre de Enfermedad

A la hora de analizar la SLE se consideró el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la recaída de la enfermedad. Teniendo en cuenta esta definición, de las 333 pacientes incluidas en el estudio, 84 (25,2%) sufrieron una recaída de la enfermedad durante el periodo de seguimiento siendo, por tanto, la SLE estimada es del 83,4% (IC95% 79,3-87,4%) a los 36 meses, y del 76,9% (IC95% 72,0-81,7%) a los 60 meses. La Tabla 22 muestra la distribución de las recaídas según los valores de los

tres índices considerados (RDBN, RCB, Miller y Payne), observando una clara reducción del porcentaje de recaídas en aquellas pacientes que alcanzaron RCp según cada uno de los índices analizados. En todos los casos, el porcentaje de recidivas es muy superior en aquellas pacientes con enfermedad extensa residual (RCB-III, RDBN-IV y Miller y Payne 1-2)

Tabla 22. Recaídas durante el seguimiento según los valores de RDBN, RCB y Miller y Payne.

	N	Recaídas	%		N	Recaídas	%
RDBN				Miller y Payne			
I	47	3	6,4%	Grado 5	54	5	9,3%
II	121	17	14,0%	Grado 4	69	15	21,7%
III	100	24	24,0%	Grado 3	133	34	25,6%
IV	58	37	63,8%	Grado 2	57	23	40,4%
No consta	7	3	42,9%	Grado 1	14	5	35,7%
RCB				No consta	6	2	33,3%
0	47	3	6,4%				
I	57	9	15,8%				
II	149	30	20,1%				
III	60	37	61,7%				
No consta	20	5	25,0%				

En consonancia con estos datos se puede observar que existen importantes diferencias en las curvas estimadas de SLE en función del valor del índice RDBN ($p < 0,001$), RCB ($< 0,001$) y Miller y Payne ($p = 0,001$) (Figura 8 y Tabla 23).

Figura 8. Curvas de supervivencia libre de enfermedad estimadas según el valor de RDBN, RCB y Miller y Payne.

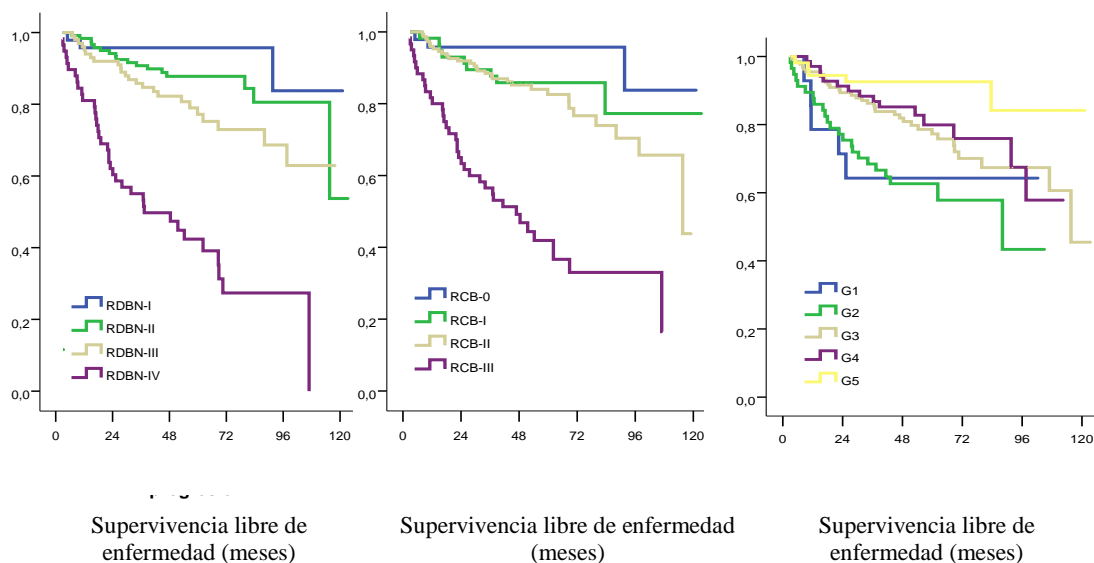


Tabla 23. Supervivencia libre de enfermedad estimada a 3 y 5 años según RDBN, RCB y Miller y Payne.

	SLE 3 años	IC95%	SLE 5 años	IC95%
RDBN				
I	95,7%	90,0%	100,0%	95,7%
II	90,8%	85,5%	96,0%	87,8%
III	85,8%	78,9%	92,7%	77,2%
IV	55,1%	42,2%	67,9%	42,4%
RCB				
0	95,7%	90,0%	101,5%	95,7%
1	89,5%	81,5%	97,4%	85,9%
2	88,4%	83,3%	93,6%	82,6%
3	56,5%	44,0%	69,1%	41,9%
Miller y Payne				
Grado 5	64,3%	39,2%	89,4%	64,3%
Grado 4	68,4%	56,4%	80,5%	62,6%
Grado 3	86,3%	80,4%	92,2%	77,3%
Grado 2	91,2%	83,9%	98,6%	83,6%
Grado 1	88,3%	80,7%	95,9%	79,9%

Al igual que en el caso de la SG, de forma adicional se procedió a evaluar el porcentaje de pacientes fallecidas y los coeficientes de los modelos de SLE univariantes ajustados con los factores de interés en cuanto a predicción de mayor probabilidad de obtención de respuesta completa patológica y, por tanto, probablemente con una mayor supervivencia libre de enfermedad. Se puede observar que los tres índices propuestos están relacionados con la SLE, al igual que la edad y el estadio clínico.

Tabla 24. Ajunte univariante de la supervivencia libre de enfermedad.

	Progresión	No progresión	HR	IC 95%		p-valor
Total	84 (25,2%)	249 (74,8%)				
RDBN						<0,001
I	3 (6,4%)	44 (93,6%)	(línea base)			
II	17 (14,0%)	104 (86,0%)	2,345	0,687	8,003	0,174
III	24 (24,0%)	76 (76,0%)	4,123	1,241	13,698	0,021
IV	37 (63,8%)	21 (36,2%)	15,871	4,879	51,627	<0,001
RCB						<0,001
0	3 (6,4%)	44 (93,6%)	(línea base)			
I	9 (15,8%)	48 (84,2%)	2,694	0,729	9,955	0,137
II	30 (20,1%)	119 (79,9%)	3,496	1,067	11,459	0,039
III	23 (38,3%)	37 (61,7%)	14,871	4,573	48,355	<0,001
Miller y Payne						0,002
G5	5 (9,3%)	49 (90,7%)	(línea base)			
G4	15 (21,7%)	54 (78,3%)	2,536	0,921	6,983	0,072
G3	34 (25,6%)	99 (74,4%)	2,887	1,129	7,386	0,027
G2	23 (40,4%)	34 (59,6%)	5,926	2,247	15,360	<0,001
G1	5 (35,7%)	9 (64,3%)	4,435	1,280	15,360	0,019
Edad						0,045
<50	47 (30,3%)	108 (69,7%)	(línea base)			
>=50	37 (20,8%)	141 (79,2%)	0,643	0,418	0,990	
Estadio clínico						<0,001
I-II	48 (18,0%)	218 (82,0%)	(línea base)			
III	36 (53,7%)	31 (46,3%)	3,573	2,310	5,528	
RE Biopsia						0,975
Negativo	25 (25,0%)	75 (75,0%)	(línea base)			
Positivo	59 (25,4%)	173 (74,6%)	1,008	0,630	1,611	
RP Biopsia						0,425
Negativo	39 (27,3%)	104 (72,7%)	(línea base)			
Positivo	45 (23,8%)	144 (76,2%)	0,839	0,546	1,290	
HER2 Biopsia						0,995
Negativo	57 (24,9%)	172 (75,1%)	(línea base)			
Positivo	27 (26,2%)	76 (73,8%)	1,001	0,633	1,584	
Taxanos en QT neoadyuvante						0,503
No	2 (20,0%)	8 (80,0%)	(línea base)			
Sí	82 (25,4%)	241 (74,6%)	1,617	0,397	6,592	
Número ciclos QT			0,954	0,820	1,110	0,534
Media (DT)	7,5 (1,4)	7,5 (1,3)				
Mediana (RI)	8 (8-8)	8 (8-8)				

Para los valores de los índices RDBN y RCB con la recodificación propuesta se observa que los dos grupos de mejor pronóstico tienen una SLE muy similar, por lo que se va a proceder a reagruparlos para obtener estimaciones de menor variabilidad. En el caso del índice Miller y Payne, la recodificación se realizó evaluando de forma conjunta los dos grupos de mejor pronóstico y los dos grupos de peor pronóstico. Con estas recodificaciones descritas se obtuvieron las estimaciones que se ofrecen en la

Tabla 25.

Tabla 25. Ajuste univariante de la supervivencia libre de enfermedad con las variables RCB,

RDBN y Miller y Payne recodificadas.

	Progresión	No progresión	HR	IC 95%	p-valor
Total	84 (25,2%)	249 (74,8%)			
RDBN					<0,001
I -II	20 (11,9%)	148 (88,1%)	(línea base)		
III	24 (24,0%)	76 (76,0%)	2,114	1,167 3,832	0,014
IV	37 (63,8%)	21 (36,2%)	8,135	4,692 14,105	<0,001
RCB					<0,001
0-1	12 (11,5%)	92 (88,5%)	(línea base)		
2	30 (20,1%)	119 (79,9%)	1,847	0,945 3,608	0,073
3	37 (61,7%)	23 (38,3%)	7,851	4,080 15,110	<0,001
Miller y Payne					0,001
G5-G4	20 (16,3%)	103 (83,7%)	(línea base)		
G3	34 (25,6%)	99 (74,4%)	1,577	0,907 2,745	0,107
G2-G1	28 (39,4%)	43 (60,6%)	3,045	1,713 5,415	<0,001

Con el objetivo de evaluar si las variables edad, estadio clínico, RCB, RDBN Y Miller y Payne se asocian de un modo independiente a SLE se construyó un modelo multivariante con las cinco variables significativas desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10% (Tabla 26). Dicho análisis demostró que las únicas variables relacionadas significativamente con la SLE en el modelo final fueron el valor del RDBN, Miller y Payne y el estadio clínico.

Tabla 26. Ajuste multivariante de la supervivencia libre de enfermedad.

	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
Edad			0,045			0,259
<50	(línea base)					
≥50	0,643	0,418	0,990			
Estadio clínico			<0,001			<0,001
I-II	(línea base)			(línea base)		

III	3,573	2,310	5,528		3,108	1,778	5,122	
RDBN				<0,001				<0,001
I-II	(línea base)				(línea base)			
III	2,114	1,167	3,832	0,014	1,743	0,911	3,335	0,093
IV	8,135	4,692	14,105	<0,001	5,193	2,691	10,021	<0,001
RCB				<0,001				0,076
0-1	(línea base)							
2	1,847	0,945	3,608	0,073				0,333
3	7,851	4,080	15,110	<0,001				0,057
Miller y Payne				0,001				0,004
G5-G4	(línea base)				(línea base)			
G3	1,577	0,907	2,745	0,107	0,998	0,541	1,844	0,996
G2-G1	3,045	1,713	5,415	<0,001	2,491	1,265	4,905	0,008

Además, se procedió a comparar los tres índices considerados en cuanto a su asociación con SLE. Para ello se seleccionaron únicamente las 305 pacientes para las que constan los tres índices. Para ello se calcularon las curvas ROC dependientes del tiempo correspondientes a los sistemas pronóstico RDBN, RCB y Miller y Payne en los tiempos $t = 2$ años (negro), 4 años (azul) y 6 años (rojo) (Figura 9), observándose que el área bajo la curva ROC para los tiempos considerados (de 1 a 6 años), así como el p -valor asociado a cada comparación temporal, son mayores para el índice RDBN en todos los tiempos valorados que la de los otros dos índices. A este respecto hay que destacar que si bien estas no son estadísticamente significativas para ningún tiempo de los considerados cuando RBDN es comparado a RCB, siendo muy superiores a las del índice Miller y Payne (Tabla 27).

Figura 9. Curvas ROC dependientes del tiempo para la supervivencia libre de enfermedad para RDBN, RCB y Miller y Payne. En negro la curva para $t = 2$ años, en azul para $t = 4$ años y en rojo para $t = 6$ años.

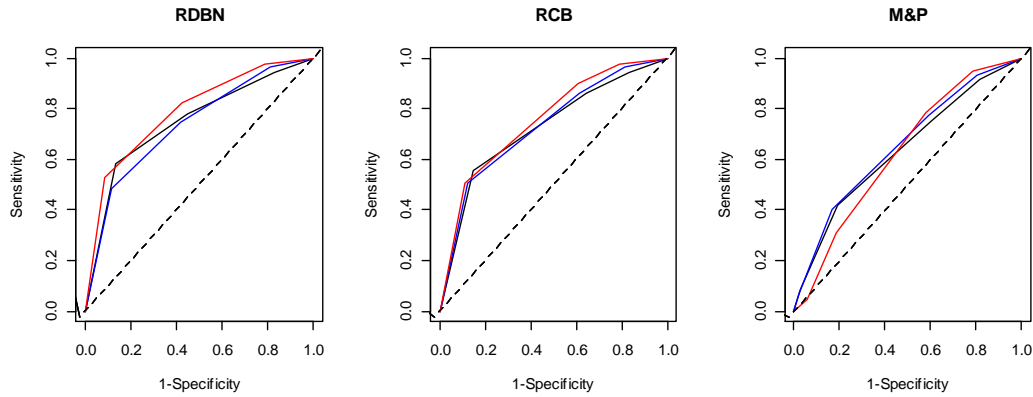
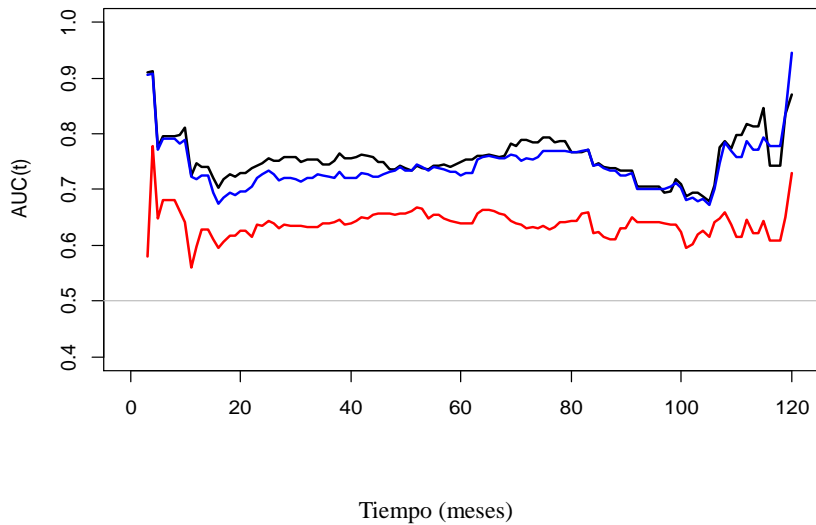


Tabla 27. Área bajo la curva ROC para los tres índices en diferentes tiempos.

	RDBN	RCB	p-valor	Miller y Payne	p-valor
t = 1 año	74,73	71,94	0,309	59,64	0,006
t = 2 años	74,81	72,63	0,335	63,59	0,006
t = 3 años	74,39	72,39	0,409	63,95	0,009
t = 4 años	73,64	73,38	0,923	65,54	0,037
t = 5 años	74,91	72,55	0,390	63,93	0,007
t = 6 años	78,82	75,55	0,281	63,04	0,001

Por otra parte, al evaluar la evolución del área bajo la curva ROC para el rango temporal considerado para cada uno de los tres índices evaluados se puede observar cómo la gráfica correspondiente al RCB suele estar por encima de las de RDBN y Miller y Payne, aunque sin diferencias relevantes (Figura 10).

Figura 10. Áreas bajo las curvas ROC dependientes del tiempo para la supervivencia libre de progresión del RDBN (negro), RCB (azul) y Miller y Payne (rojo).



La similar capacidad discriminativa de RDBN y RCB en cuando a predicción de SLE queda patente también al calcular el índice de concordancia C de Harrell de cada uno de los índices. Para ambos índices, RCB y RDBN, se obtubieron valores elevados, siendo para el RDBN igual a 0,803 (IC95% 0,732-0,875), para el RCB 0,796 (IC95% 0,717-0,875) y para el Miller y Payne de 0,676 (IC95% 0,589-0,763). Los valores para el índice RDBN fue similar al asociado al RCB, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,387$), mientras que las diferencias respecto al índice Miller y Payne son muy significativas ($p= 0,001$).

4.1.2.1 Supervivencia libre de enfermedad para pacientes con subtipo triple negativo

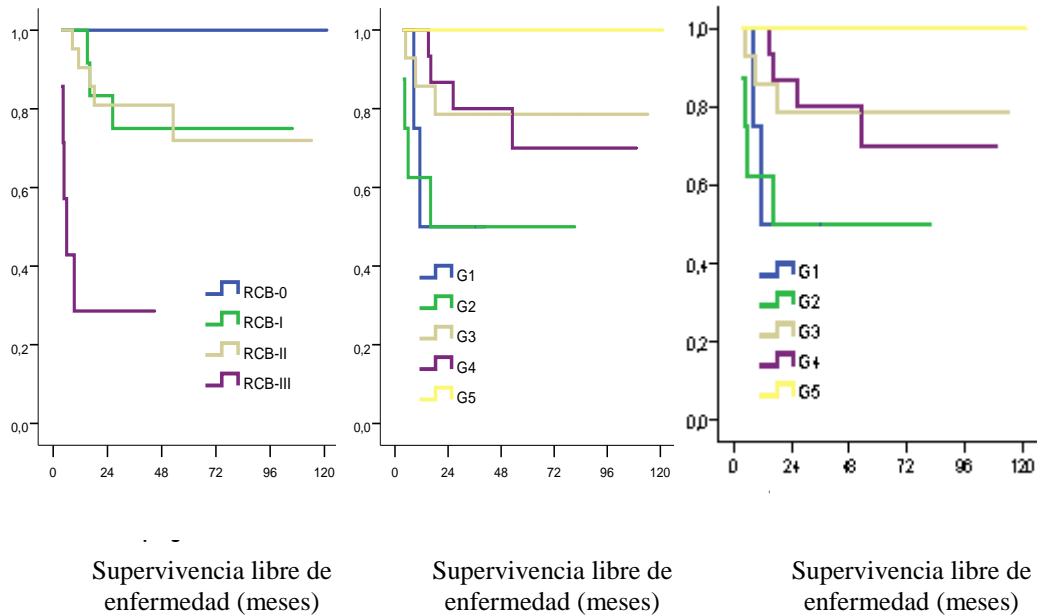
Como se ha comentado con anterioridad, Respecto a la SG, a la hora de evaluar la capacidad predictiva de los tres índices considerados (RDBN, RCB y Miller y Payne) respecto a la SLE hay que tener en cuenta que, sobre el reducido número de pacientes con tumores con perfil triple negativo (60 pacientes), únicamente 13 de ellas presentaron recaída de la enfermedad (21,7%), hecho éste que dificultó el análisis de los

datos al disponer de muy pocos eventos. En este grupo de pacientes la SLE fue del 80% (IC95% 69,9-90,1%) a los 36 meses y del 77,0% (IC95% 65,7-88,3%) a los 60 meses, datos similares a los comunicados en series históricas. A continuación, se describen los datos relativos a las recaídas en función de la categoría de cada uno de los índices estudiados (Tabla 28), mientras que la Figura 11 muestra las curvas de supervivencia libre de enfermedad asociadas a ambos índices. Al analizar de forma conjunta estos datos se puede observar que la SLE fue del 100% en el caso de obtención de RCp en cada uno de los índices (RDBN-0, RCB-0 y Miller y Payne G5).

Tabla 28. Recaídas durante el seguimiento según los valores de RCB, RDBN, Miller y Payne

	N	Recaídas	%		N	Recaídas	%
RDBN				Miller y Payne			
I	18	0	0,0%	Grado 5	19	0	0,0%
II	12	2	16,7%	Grado 4	15	4	26,7%
III	19	4	21,1%	Grado 3	14	3	21,4%
IV	9	5	55,6%	Grado 2	8	4	50,0%
No consta	2	2	100,0%	Grado 1	4	2	50,0%
RCB							
0	18	0	0,0%				
1	12	3	25,0%				
2	21	5	23,8%				
3	7	5	71,4%				
No consta	2	0	0,0%				

Figura 11. Supervivencia libre de enfermedad según el valor de RDBN, RCB y Miller y Payne para las pacientes con triple negativo en la biopsia.



Por otra parte, al evaluar los datos de las 56 pacientes para las que se disponían de los tres índices, el valor del índice C de Harrell fue superior para el RDBN (0,865 con IC95% 0,742-0,988) que para el RCB (0,846 con IC95% 0,712-0,980) y para el índice Miller y Payne (0,799 con IC95% 0,687-0,910), si bien no se observaron diferencias significativas entre el RDBN y el RCB ($p=0,238$), pero sí entre RCB y el Miller y Payne ($p= 0,036$).

4.1.2.2 Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con subtipo luminal sin sobreexpresión HER2

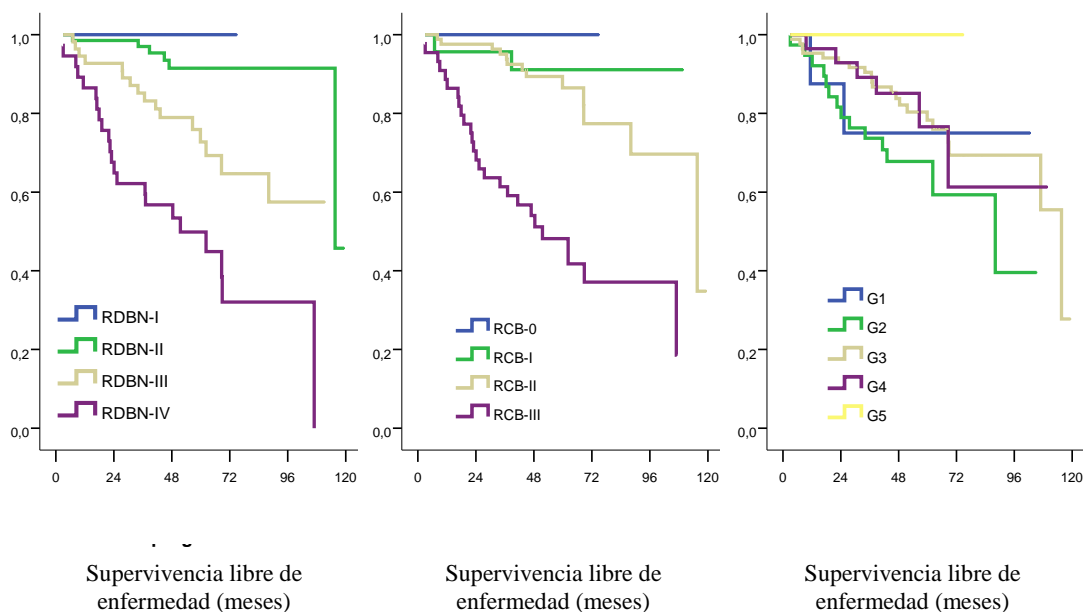
Como se ha comentado con anterioridad, en la muestra de pacientes incluida en este estudio hay 168 pacientes con negatividad para HER2, pero con RP positivo y/o RE positivo en biopsia. De ellas, 137 presentaban positividad de ambos receptores, 4 positividad exclusivamente en los RP y 27 sólo en los RE. Hay que tener en cuenta que sobre este reducido grupo de pacientes tan sólo 44 pacientes presentaron recaída de la

enfermedad (26,0%), con una SLE del 85,6% (IC95% 80,3-91,0%) a los 36 meses y del 76,0% (IC95% 68,9-83,2%) a los 60 meses. Al igual que en el grupo de pacientes con tumores con perfil triple negativo, en este caso se puede observar como ninguna de las pacientes con RPc presentaron recaída de la enfermedad (Tabla 29), observándose una clara separación entre la curva correspondiente a RPc en cada índice y las curvas de las pacientes con enfermedad residual, siendo la diferencia entre curvas más acusada en el caso de los índices RCB y RDBN (Figura 12).

Tabla 29. Recaídas durante el seguimiento según los valores de RDBN, RCB y Miller y Payne.

	N	Progresiones	%		N	Progresiones	%
RDBN				Miller y Payne			
I	7	0	0,0%	Grado 5	7	0	0,0%
II	68	6	8,8%	Grado 4	28	6	21,4%
III	55	16	29,1%	Grado 3	85	21	24,7%
IV	37	22	59,5%	Grado 2	38	17	36,8%
No consta	2	0	0,0%	Grado 1	8	2	25,0%
RCB				No consta	3	1	33,3%
0	7	0	0,0%				
1	23	2	8,7%				
2	83	13	15,7%				
3	44	26	59,1%				
No consta	12	3	25,0%				

Figura 12. Supervivencia libre de enfermedad según el valor de RDBN, RCB y Miller y Payne para las pacientes con HER2 negativo y algún receptor (RP, RE) positivo en la biopsia.



Los datos de la Tabla 29 y la Figura 12 concuerdan con los obtenidos al calcular

el valor del índice C de Harrell en las 154 pacientes para las que se dispone de los tres índices, siendo superior para el RCB (0,873 con IC95% 0,792-0,955) que para el RDBN (0,856 con IC95% 0,783-0,929) y para el índice Miller y Payne (0,652 con IC95% 0,521-0,783), sin diferencias significativas entre el RCB y el RDBN ($p= 0,291$), y diferencias estadísticamente significativas entre el RCB y el índice Miller y Payne ($p < 0,001$).

4.1.2.3 Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con subtipo luminal con sobreexpresión de HER2

Como se ha comentado con anterioridad, de las 70 pacientes con positividad de receptores hormonales y sobreexpresión/amplificación de HER2, 44 presentan expresión de ambos receptores, 3 positividad sólo de los receptores de progesterona y 23 tienen sólo de los receptores de estrógenos. Durante el periodo de seguimiento 16 pacientes presentaron recaída de la enfermedad (22,9%), siendo la SLE del 84,3% a los 36 meses (IC95% 75,8-92,8%) y del 81,4% a los 60 meses (IC95% 72,2-90,5%). En este caso ninguna de las pacientes con RCp de según los índices RDBN y RCB presentó recaída de la enfermedad, sin embargo hay que destacar que el 15,4% de las pacientes con G5 según Miller y Payne recayeron, hecho éste que puede orientar a la menor capacidad discriminativa del índice Miller y Payne en este contexto, si bien el reducido número de eventos limita el poder extraer conclusiones (Tabla 30). Del mismo modo, el índice C de Harrell no ha podido ser evaluado en este subgrupo de pacientes.

Tabla 30. Recaídas durante el seguimiento según los valores de RDBN, RCB y Miller y Payne.

	N	Recaídas	%		N	Recaídas	%
RDBN				Miller y Payne			
I	9	0	0,0%	Grado 5	13	2	15,4%
II	34	8	23,5%	Grado 4	20	3	15,0%
III	19	1	5,3%	Grado 3	26	6	23,1%
IV	6	6	100,0%	Grado 2	7	3	42,9%
No consta	2	1	50,0%	Grado 1	2	1	50,0%
RCB				No consta	2	1	50,0%
0	9	0	0,0%				
I	17	3	17,6%				
II	35	7	20,0%				
III	6	5	83,3%				
No consta	3	1	33,3%				

4.1.2.4 Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con subtipo HER2 puro

Como se ha descrito con anterioridad, en la muestra de pacientes incluidas en este estudio se identificaron 34 pacientes consobreexpresión/amplificación de HER2 y negatividad en la expresión de RE y RP en la biopsia diagnóstica. De ellas, 11 pacientes presentaron recaída de la enfermedad (33,3%), siendo la SLE de 75,5% a los 36 meses (IC95% 60,8-90,3%) y del 71,1% a los 60 meses (IC95% 54,8-87,3%). A continuación, se detalla el número de recaídas en cada grupo (Tabla 31). El reducido número de eventos imposibilita la extracción de conclusiones, así como el cálculo del índice C de Harrell.

Tabla 31. Recaídas durante el seguimiento según los valores de RDBN, RCB y Miller y Payne.

	N	Recaídas	%		N	Recaídas	%
RDBN				Miller y Payne			
I	13	3	23,1%	Grado 5	15	3	20,0%
II	7	1	14,3%	Grado 4	6	2	33,3%
III	7	3	42,9%	Grado 3	8	4	50,0%
IV	5	4	80,0%	Grado 2	3	2	66,7%
No consta	1	0	0,0%	Grado 1	0	-	-
RCB				No consta	1	0	0,0%
0	13	3	23,1%				
1	5	1	20,0%				
2	10	5	50,0%				
3	2	1	50,0%				
No consta	3	1	33,3%				

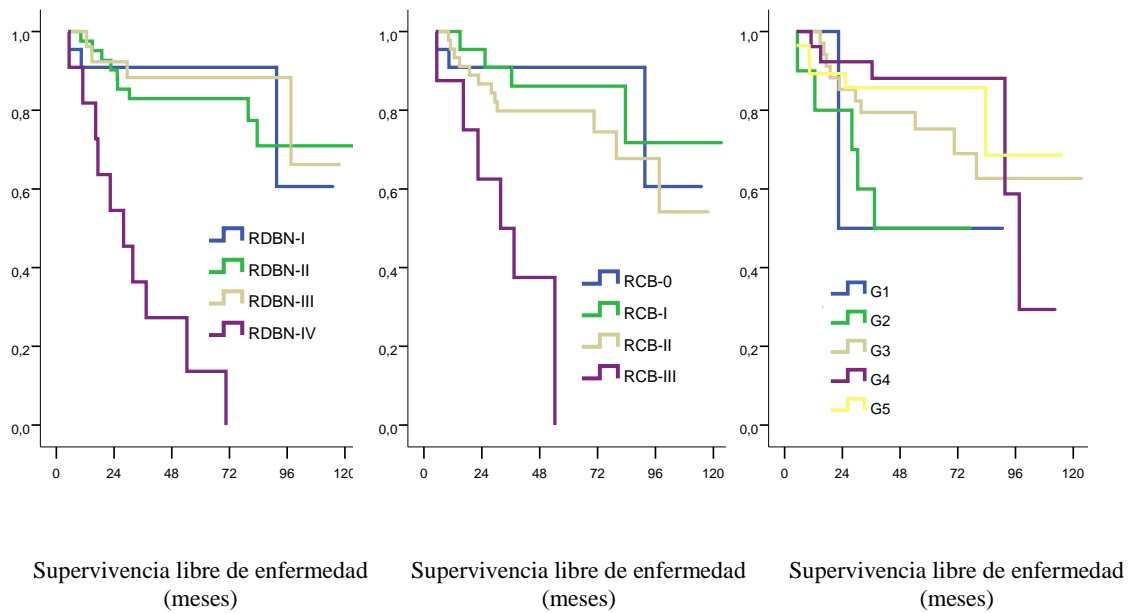
4.1.2.5 Supervivencia libre de enfermedad para pacientes con subtipo HER2 positivo

Al analizar de forma conjunta los datos de las 103 pacientes con sobreexpresión/amplificación de Her2, independientemente de la expresión de los receptores hormonales se observa que, en este colectivo, 27 pacientes presentaron recaída (26,2%), con una SLE estimada del 81,5%. (IC95% 74,0-89,0%) a los 36 meses y del 77,9% (69,7-86,2%) a los 60 meses. Al evaluar los datos relativos a recída de enfermedad en este subgrupo de pacientes se puede observar cómo en el caso de las pacientes con positividad de Her2 la capacidad predictiva de los tres índices es menor, observando superposición de las curvas relativas a SLE correspondientes a cada categoría y para cada índice (Tabla 32 y Figura 13) y unos valores inferiores del índice C de Harrell. Éste resultó ser superior para el RCB (0,740 con IC95% 0,582-0,897) que para el RDBN (0,716 con IC95% 0,567-0,866) y para el Miller y Payne (0,657 con IC95% 0,492-0,822), sin diferencias significativas ($p=0,301$) en el primer caso y casi significativas ($p=0,051$) en el segundo.

Tabla 32. Recaídas durante el seguimiento según los valores de RDBN, RCB y Miller y Payne.

	N	Recaídas	%		N	Recaídas	%
RDBN				Miller y Payne			
I	22	3	13,6%	Grado 5	28	5	17,9%
II	41	9	22,0%	Grado 4	26	5	19,2%
III	26	4	15,4%	Grado 3	34	10	29,4%
IV	11	10	90,9%	Grado 2	10	5	50,0%
No consta	3	1	33,3%	Grado 1	2	1	50,0%
RCB				No consta	3	1	33,3%
0	22	3	13,6%				
I	22	4	18,2%				
II	45	12	26,7%				
III	8	6	75,0%				
No consta	6	2	33,3%				

Figura 13. Supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con HER2 positiva en biopsia según el valor de los índices definidos.



4.2. Identificación de los factores relacionados con la obtención de respuesta Patológica Completa.

Como se ha comentado con anterioridad, de las 333 pacientes incluidas en este estudio consideradas, 47 pacientes (14,1%) presentaron RCp (Tabla 33).

Tabla 33. Distribución del estadio patológico según los valores de los tres índices propuestos.

	Total	RC	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
Total	333	47 (14,1%)	96 (28,8%)	82 (24,6%)	41 (12,3%)	43 (12,9%)	5 (1,5%)	19 (5,7%)
RDBN								
I	47	47 (100%)	-	-	-	-	-	-
II	121	-	76 (62,8%)	36 (29,8%)	8 (6,6%)	1 (0,8%)	-	-
III	100	-	16 (16%)	45 (45%)	24 (24%)	14 (14%)	1 (1%)	-
IV	58	-	-	-	8 (13,8%)	28 (48,3%)	4 (6,9%)	18 (31%)
NC	7	-	4 (57,1%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-	-	1 (14,3%)
RCB								
0	47	47 (100%)	-	-	-	-	-	-
I	57	-	43 (75,4%)	12 (21,1%)	2 (3,5%)	-	-	-
II	149	-	46 (30,9%)	63 (42,3%)	19 (12,8%)	17 (11,4%)	1 (0,7%)	3 (2%)
III	60	-	-	1 (1,7%)	16 (26,7%)	23 (38,3%)	4 (6,7%)	16 (26,7%)
NC	20	-	7 (35%)	6 (30%)	4 (20%)	3 (15%)	-	-
Miller y Payne								
G5	54	45 (83,3%)	-	9 (16,7%)	-	-	-	-
G4	69	2 (2,9%)	33 (47,8%)	21 (30,4%)	6 (8,7%)	6 (8,7%)	-	1 (1,4%)
G3	133	-	40 (30,1%)	34 (25,6%)	22 (16,5%)	24 (18%)	2 (1,5%)	11 (8,3%)
G2	57	-	15 (26,3%)	15 (26,3%)	8 (14%)	11 (19,3%)	3 (5,3%)	5 (8,8%)
G1	14	-	4 (28,6%)	2 (14,3%)	4 (28,6%)	2 (14,3%)	-	2 (14,3%)
NC	6	-	4 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	-	-	-

Al analizar la posible relación de diferentes variables de interés sobre la obtención de una RCp (Tabla 34) se puede observar que la negatividad en los RE y RP en la biopsia es un predictor muy significativo para obtención de dicha respuesta. Asimismo, el valor positivo en el HER2 está relacionado significativamente desde el punto de vista univariante con la RCp. También existe una relación muy significativa

con el valor del grado histológico clínico, con un mayor porcentaje de RPc en las pacientes con un grado igual a 3. Por último, se observa una relación que roza la significación estadística al evaluar el valor clínico de la variable N, con un porcentaje mayor de respuestas en las pacientes con un valor igual a 2.

Tabla 34. Relación entre diferentes variables clínicas, patológicas y terapéuticas con la obtención de RCp

	Resp. Pat. Incompleta	Resp. Pat. Completa	HR	IC95%	p-valor	
Total	286 (85,9%)	47 (14,1%)				
Edad al diagnóstico			1,013	0,988	1,039	0,305
Media (DT)	52,7 (12,3)	54,7 (12,5)				
Mediana (RI)	51 (44-63)	55 (46-65)				
Situación respecto menopausia					0,541	
Premenopáusica	122 (88,4%)	16 (11,6%)	(línea base)			
Perimenopáusica	26 (83,9%)	5 (16,1%)	1,466	0,493	4,360	0,491
Postmenopáusica	138 (84,1%)	26 (15,9%)	1,437	0,736	2,804	0,288
RE Biopsia					<0,001	
Positivos	217 (93,5%)	15 (6,5%)	(línea base)			
Negativos	68 (68,0%)	32 (32,0%)	6,808	3,480	1,318	
RP Biopsia					<0,001	
Positivos	179 (94,7%)	10 (5,3%)	(línea base)			
Negativos	106 (74,1%)	37 (25,9%)	6,248	2,985	13,079	
HER2 Biopsia					0,013	
Positivos	81 (78,6%)	22 (21,4%)	(línea base)			
Negativos	204 (89,1%)	25 (10,9%)	0,451	0,241	0,846	
Grado histológico clínico					<0,001	
1	41 (97,6%)	1 (2,4%)	(línea base)			
2	133 (93,0%)	10 (7,0%)	3,083	0,383	24,805	0,290
3	112 (75,7%)	36 (24,3%)	13,179	1,750	99,240	0,012
Estadio clínico					0,180	
I-II	225 (84,6%)	41 (15,4%)	(línea base)			
III	61 (91,0%)	6 (9,0%)	0,540	0,219	1,331	
T clínico					0,688	
1	34 (85,0%)	6 (15,0%)	(línea base)			
2	165 (84,6%)	30 (15,4%)	1,030	0,398	2,667	0,951
3	52 (86,7%)	8 (13,3%)	0,872	0,278	2,735	0,814
4	35 (92,1%)	3 (7,9%)	0,486	0,112	2,100	0,334
N clínico					0,057	
0	196 (86,7%)	30 (13,3%)	(línea base)			
1	85 (86,7%)	13 (13,3%)	0,999	0,497	2,010	0,998
2	5 (55,6%)	4 (44,4%)	5,227	1,328	20,564	0,018
Número de ciclos			1,000	0,798	1,253	0,999
Media (DT)	7,51 (1,39)	8 (8-8)				
Mediana (RI)	7,51 (1,25)	8 (8-8)				
Antraciclina					0,783	
No	28 (87,5%)	4 (12,5%)	(línea base)			
Sí	258 (85,7%)	43 (14,3%)	1,167	0,390	3,492	
Taxanos					0,706	
No	9 (90,0%)	1 (10,0%)	(línea base)			
Sí	277 (85,8%)	46 (14,2%)	1,495	0,185	12,077	

Teniendo en cuenta estos datos se procedió a construir un modelo multivariante introduciendo como factores candidatos todos aquellos que resultaron significativos desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10%. En la Tabla 35 se puede observar como en el modelo multivariante permanecen los valores de los RE y HER2 de la biopsia como factores pronósticos significativos independientes de RCp.

Tabla 35. Modelo multivariante para evaluar la relación de las diferentes variables con la obtención de RCp.

	Modelo univariante			Modelo multivariante		
	OR	IC95%	p-valor	HR	IC95%	p-valor
RE Biopsia			<0,001			<0,001
Positivos	(línea base)			(línea base)		
Negativos	6,808	3,480	13,318	6,660	3,385	13,103
RP Biopsia			<0,001			0,064
Positivos	(línea base)			(línea base)		
Negativos	6,248	2,985	13,079			
HER2 Biopsia			0,013			0,031
Positivos	(línea base)			(línea base)		
Negativos	0,451	0,241	0,846	0,451	0,244	0,933
Grado histológico clínico			<0,001			0,056
1	(línea base)			(línea base)		
2	3,083	0,383	24,805			0,290
3	13,179	1,750	99,240			0,012
N clínico			0,057			0,092
0	(línea base)			(línea base)		
1	0,999	0,497	2,010			0,998
2	5,227	1,328	20,564			0,018

4.3 Análisis del valor pronóstico de la determinación de Ki 67 en la biopsia, pieza quirúrgica y variación entre ambas determinaciones

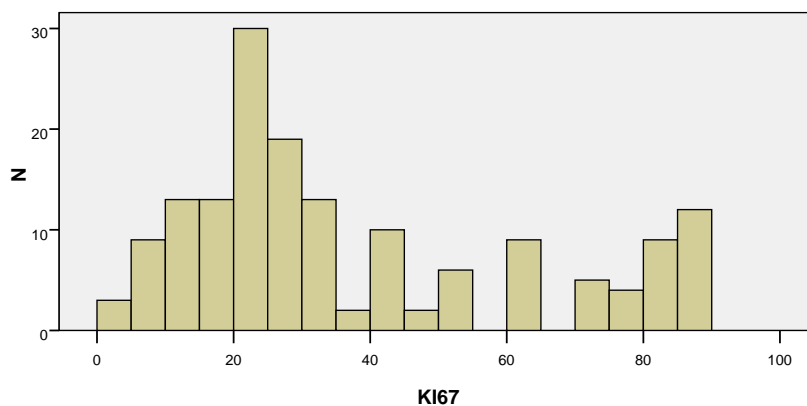
Con el objetivo de evaluar el valor pronóstico de la determinación de Ki67 en la biopsia, muestra de cirugía y la variación entre ambos valores se analizaron los datos de

159 pacientes con cáncer de mama precoz tratadas con QT neoadyuvante, para las que se dispone de los valores de Ki67 en la biopsia y en la cirugía. Las pacientes incluidas en el estudio fueron diagnósticas entre julio de 2.008 y agosto de 2.011 (se ha seleccionado como fecha de diagnóstico julio de 2.008 por ser el momento en el que la determinación de Ki67 en la biopsia y pieza quirúrgica se estandarizó en nuestro centro como práctica clínica habitual). La Tabla 36 muestra una descripción de las principales variables recogidas al diagnóstico, que incluyen datos relativos al estado hormonal, tipo histológico de cáncer de mama, expresión de RE, RP Her2 y Ki67 en la biopsia y T, N y estadio clínicos. Se puede observar que las pacientes incluidas en este subestudio tenían una mediana de edad de 51 años, siendo la mayor parte de ellas peri o postmenopáusicas (51,6%) El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (90,6%), dato éste que concuerda con los reportados en series históricas. En cuanto a los datos de IHQ, nuestra serie también reproduce los datos conocidos en cuanto a expresión de RE y RP, siendo la expresión de RE del 69,2%, superior a la de los RP, que en nuestra serie fue de 57,2%. Se puede observar, sin embargo, que el porcentaje de pacientes con sobreexpresión/amplificación de Her2 es ligeramente superior a los datos históricamente reportados (29,6%). Por otra parte, en cuanto al estadio clínico, la mayor parte de las pacientes presentaron tumores T1-2 (76,7%) sin afectación ganglionar (74,8%). El valor medio de Ki67 en la biopsia fue de 35,8% con una mediana de 25%, con un 84,3% de las pacientes con tumores con un Ki67>10%.

Tabla 36. Descripción de las principales características de las pacientes al diagnóstico.

	Total		Total
Total	159 (100%)	Total	159 (100%)
Año diagnóstico		Tipo histológico clínico	
2.008	5 (3,1%)	Ductal	144 (90,6%)
2.009	47 (29,6%)	Lobulillar	14 (8,8%)
2.010	73 (45,9%)	Otros	1 (0,6%)
2.011	34 (21,4%)	Grado histológico clínico	
Edad al diagnóstico		1	27 (17,0%)
Media (DT)	52,6 (13,2)	2	66 (41,5%)
Mediana (RI)	51 (42-65)	3	66 (41,5%)
Menores de 50 años	76 (47,8%)	Tamaño tumoral clínico (mm)	
De 50 o más años	83 (52,2%)	Media (DT)	37,9 (20,0)
Situación respecto menopausia		Mediana (RI)	30 (25-45)
Premenopáusica	66 (41,5%)	T clínico	
Perimenopáusica	16 (10,1%)	1	31 (19,5%)
Postmenopáusica	77 (48,4%)	2	91 (57,2%)
Receptores Estrógenos Biopsia		3	25 (15,7%)
Positivos	110 (69,2%)	4	12 (7,5%)
Negativos	49 (30,8%)	N clínico	
Receptores Progesterona Biopsia		0	119 (74,8%)
Positivos	91 (57,2%)	1	35 (22,0%)
Negativos	68 (42,8%)	2	5 (3,1%)
HER2 Biopsia		Estadío clínico	
Positivos	47 (29,6%)	I	23 (14,5%)
Negativos	112 (70,4%)	IIA	80 (50,3%)
Ki67 Biopsia (%)		IIB	34 (21,4%)
Media (DT)	35,8 (26,0)	IIIA	10 (6,3%)
Mediana (RI)	25 (1-90)	IIIB	12 (7,5%)
<=10%	25 (15,7%)		
>10%	134 (84,3%)		

Figura 14. Distribución de los valores de Ki67 observados en la biopsia.



Como se ha comentado anteriormente, todas las pacientes recibieron QNA. La Tabla 37 muestra las características de este tratamiento de quimioterapia, así como también de los tratamientos utilizados en el contexto adyuvante, como la radioterapia o la hormonoterapia en el subgrupo de pacientes para las que se dispone de todos los valores de Ki67 a valorar. Con respecto a la QNA, el esquema más frecuentemente utilizado fue la combinación de antraciclinas y taxanos (67,6%). Por otra parte, respecto a las pacientes con tumores con sobreexpresión/amplificación de Her2 (29,6% de la población de este subestudio), la mayor parte recibió un tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab (21,4%) o bien con taxanos y trastuzumab (4,4%).

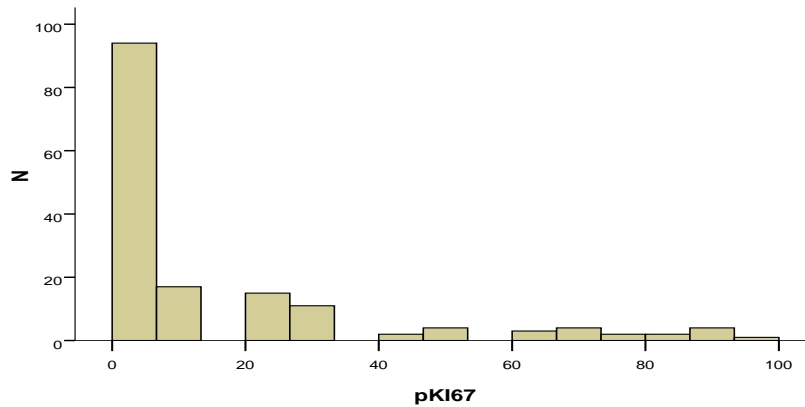
Tabla 37. Quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia.

	Total
Total	159 (100%)
QT Adyuvante	
Antraciclinas	1 (0,6%)
Taxanos	11 (6,9%)
Antraciclinas+Taxanos	106 (66,7%)
Taxanos+AntiHER2	7 (4,4%)
Antraciclinas+Taxanos+AntiHER2	34 (21,4%)
Número de ciclos	
Media (DT)	7,47 (1,35)
Mediana (RI)	8 (8-8)
Hormonoterapia adyuvante	
No	20 (12,6%)
Sí	137 (87,4%)
Radioterapia adyuvante	
No	28 (17,6%)
Sí	131 (82,4%)

Todas las pacientes fueron sometidas a intervención quirúrgica, que se llevó a cabo entre enero de 2.009 y octubre de 2.012. De las 159 pacientes incluidas en el estudio, 86 (54,1%) fueron sometidas a una cirugía conservadora y 73 (45,9%) a una cirugía radical. La Figura 15 muestra un histograma de los valores de Ki67 observados

en la cirugía, pudiendo observar que son claramente inferiores a los valores de la biopsia, como signo de respuesta a la QNA.

Figura 15. Distribución de los valores de Ki67 observados en la cirugía.



En la Tabla 38 podemos ver que, de las 159 pacientes incluidas en el estudio, 28 (17,6%) lograron una respuesta patológica completa, mientras que el 55,9% presentaron estadios patológicos I-IIA. De esta tabla destaca la reducción en cuanto a los valores de Ki67 en la cirugía respecto a la biopsia, siendo el valor medio de 16,4%, con una mediana de 5%. En este caso, únicamente el 30,2% de las pacientes presentaron tumores con valor de Ki67 > 10%.

Tabla 38. Descripción de las principales características asociadas a la cirugía.

Total		Total	
Total	159 (100%)	Total	159 (100%)
Estadio patológico		Porcentaje afectos	
Respuesta Completa	28 (17,6%)	Media (DT)	10,6 (19,7)
I	48 (30,1%)	Mediana (RI)	0,0 (0,0-11,8)
IIA	41 (25,8%)	Tamaño patológico tumoral	
IIB	17 (10,7%)	Media (DT)	18,7 (19,2)
IIIA	18 (11,3%)	Mediana (RI)	15 (5-25)
IIIB	2 (1,3%)	No consta	1 (0,5%)
IIIC	5 (3,1%)	Ki67 cirugía (%)	
Ganglios examinados		Media (DT)	16,4 (23,5)

Media (DT)	15,5 (6,3)	Mediana (RI)	5 (1-25)
Mediana (RI)	15 (12-20)	<=10%	111 (69,8%)
No consta	7 (4,4%)	>10%	48 (30,2%)
Ganglios afectados			
Media (DT)	1,74 (3,51)		
Mediana (RI)	0 (0-2)		

La Tabla 39 muestra los valores quirúrgicos de las 131 pacientes (82,4%) que no alcanzan respuesta patológica completa. Se puede observar, al comparar estos datos con los de la biopsia diagnóstica, cómo entre las pacientes que no alcanzaron RPC hay una mayor positividad de receptores hormonales y una menor sobreexpresión/amplificación de Her2.

Tabla 39. Características de los pacientes que no alcanzan respuesta patológica completa.

	Total		Total
Sin Resp. Patológica Completa	131 (100%)	Sin Resp. Patológica Completa	131 (100%)
Receptores Estrógenos Pieza Quirúrgica		Tamaño tumoral patológico	
Positivos	100 (76,3%)	Media (DT)	22,1 (18,0)
Negativos	31 (23,7%)	Mediana (RI)	17 (11-28)
Receptores Progesterona Pieza Quirúrgica		No consta	1 (0,8%)
Positivos	82 (62,6%)	T patológico	
Negativos	49 (37,4%)	0	3 (2,3%)
HER2 Pieza Quirúrgica		1	75 (57,3%)
Positivos	32 (24,4%)	2	44 (33,6%)
Negativos	99 (75,6%)	3	5 (3,8%)
Ganglios examinados		4	3 (2,3%)
Media (DT)	15,8 (,7)	No consta	1 (0,8%)
Mediana (RI)	15 (12-20)	N patológico	
No consta	6 (4,6%)	0	66 (50,4%)
Ganglios afectados		1	41 (31,3%)
Media (DT)	2,11 (3,77)	2	19 (14,5%)
Mediana (RI)	0 (0-3)	3	5 (3,8%)
Porcentaje afectados		Grado histológico patológico	
Media (DT)	12,8 (21,0)	0	3 (2,3%)
Mediana (RI)	0,0 (0,0-15,0)	1	32 (24,4%)
		2	64 (48,9%)
		3	29 (22,1%)
		No consta	3 (2,3%)

Para cada una de las pacientes se recogieron los datos referentes a el tamaño tumoralafectación ganglionar y el grado histológico patológicos, tras cirugía., procediéndose a calculara partir de estos tres valores el valor del índice RCBy RDBN de cada una de las pacientes. La Tabla 40 muestra los valores observados para estos índices en esta muestra de pacientes, así como también los valores del índice de Miller y Payne, observando como hay una superposición de los datos correspondientes a RCp entre RCB y RDBN, mientras que los datos relativos a RCp al tener en cuenta el sistema Miller y Payne son muy inferiores

Tabla 40. Valores de los índices RCBN y RCB sobre los pacientes analizados.

	Total		Total
Total	159 (100%)	Total	159 (100%)
RDBN		RCB	
Media (DT)	2,52 (1,70)	Media (DT)	1,84 (1,27)
Mediana (RI)	2,36 (1,22-3,50)	Mediana (RI)	1,80 (0,95-2,78)
I	28 (17,6%)	0	28 (17,6%)
II	64 (40,3%)	1	31 (19,5%)
III	41 (25,8%)	2	76 (47,8%)
IV	22 (13,8%)	3	24 (15,1%)
No consta	4 (2,5%)		
Miller y Payne			
G5	5 (3,1%)	G2	34 (21,4%)
G4	34 (21,4%)	G1	31 (19,5%)
G3	55 (34,6%)		

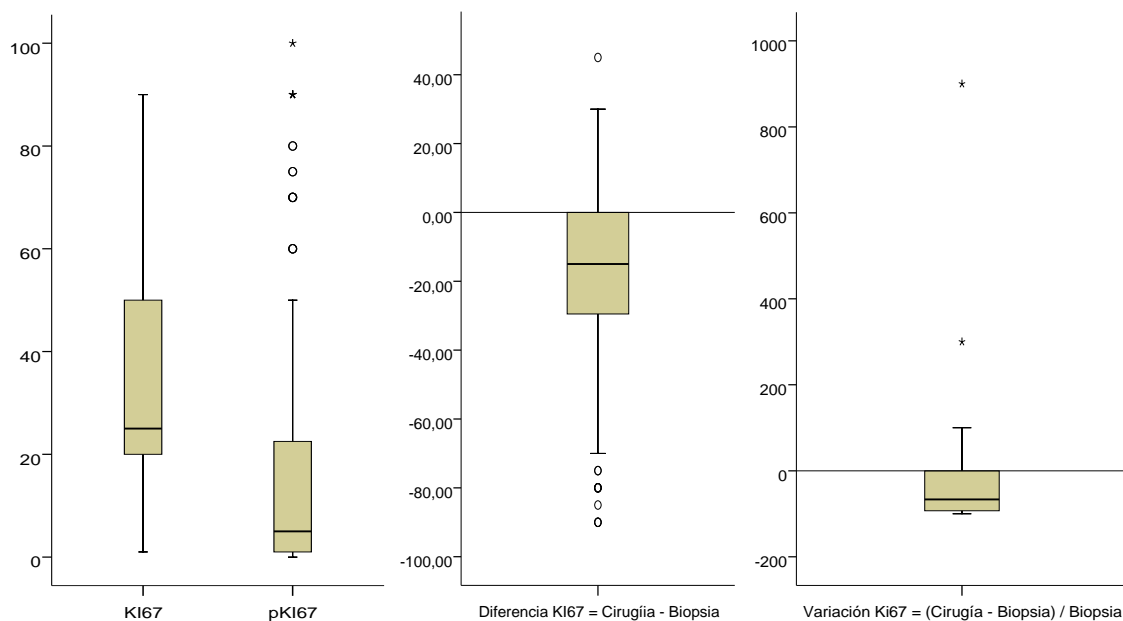
Como se ha comentado anteriormente, para estas pacientes se dispone de los valores de Ki67 en la biopsia y en la cirugía. La Tabla 41 muestra los valores observados en esos dos instantes y la comparación de ambos. Se puede observar que en 114 pacientes (71,7%) el valor disminuyó en la cirugía, en 21 pacientes (13,2%) se quedó igual y en 24 pacientes (15,1%) el valor se incrementó. De forma adicional, también se procedió a determinar el valor de la variación entre ambos momentos, calculado como la diferencia entre cirugía y biopsia dividido entre el valor de la biopsia y expresado en porcentaje con el objetivo de tener en cuenta no sólo el descenso, sino la

importancia relativa de dicha variación respecto al valor inicial, siendo dicho valor negativo en el caso de descenso de Ki 67 en la pieza quirúrgica con respecto a la biopsia.

Tabla 41. Evolución del Ki67 entre la biopsia y la cirugía.

	Total		Total
Total	159 (100%)	Total	159 (100%)
Diferencia (Cirugía - Biopsia)		Variación (%) (Cirugía - Biopsia)/Biopsia	
Media (DT)	-19,3 (26,9)	Media (DT)	-40,1 (94,9)
Mediana (RI)	-15 (-30-0)	Mediana (RI)	-67 (-93-0)
Disminuye en más de 20 unidades	51 (20,8%)	Disminuye en más de un 80%	54 (34,0%)
Disminuye entre 15 y 20 unidades	30 (18,9%)	Disminuye entre 80 y 60%	37 (23,3%)
Disminuye hasta 14 unidades	33 (25,4%)	Disminuye hasta un 60%	23 (14,5%)
Queda igual	21 (13,2%)	Queda igual	21 (13,2%)
Se incrementa	24 (15,1%)	Se incrementa	24 (15,1%)

Figura 16. Distribución de los valores de Ki67 en la biopsia y cirugía. Distribución del descenso y de la variación entre ambos instantes temporales.



A partir de los datos descritos se procedió, además, a analizar la supervivencia libre de enfermedad en esta muestra de pacientes. De las 159 pacientes incluidas en el estudio, 26 (16,4%) sufrieron una recaída durante el seguimiento, siendo la supervivencia libre de enfermedad a los 36 meses es de 85,4% (IC95% 79,9-90,9%) y a los 60 meses de 83,0% (IC95% 77,0-89,0%).

Por otra parte, al evaluar la influencia sobre la SLE de las tres características de interés: Ki67 en la biopsia, Ki67 en la cirugía y diferencia/variación del Ki67 entre ambos momentos se puede observar que, tanto el valor de Ki67 en la biopsia como en la cirugía se asocian de forma estadísticamente significativa a la SLE (Figuras 17-19)

Figura 17. Valor pronóstico de Ki67 en la biopsia.

Figura 18. Valor pronóstico de Ki67 en la cirugía

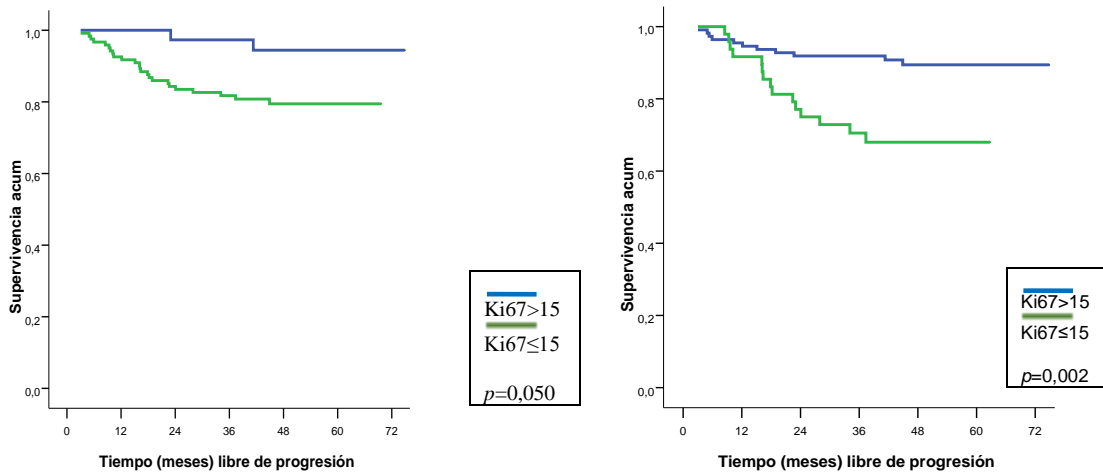
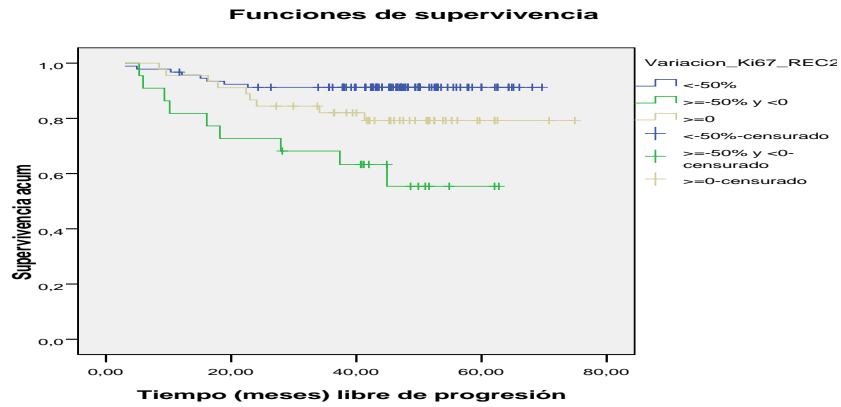


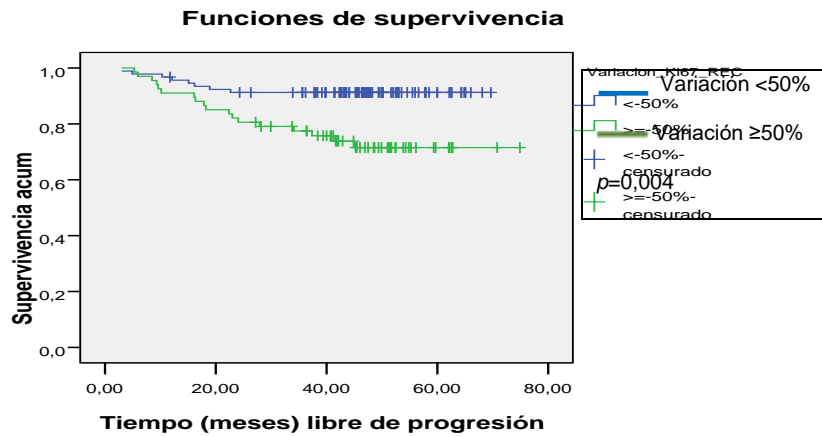
Figura 19. Valor pronóstico de la variación entre Ki67 en la biopsia y en la cirugía

$p=0,001$



Sin embargo, al analizar la relación entre la variación en los valores de $Ki67$ entre la biopsia y la cirugía (Figura 19) observa un comportamiento que puede parecer anómalo, ya que aquellas pacientes en las que existe un incremento del valor de $Ki67$ en la pieza quirúrgica con respecto a la biopsia tienen un comportamiento intermedio entre las pacientes en que el valor de $Ki67$ disminuye en más de un 50% (azul) y aquellas en las que disminuye menos de un 50% (verde). Esto es debido a que las pacientes en las que se observa un incremento en $Ki67$ presentan unos valores de $Ki67$ menores que el resto, ya que las que tienen valores mayores son aquellas en las que el valor de $Ki67$ decrece en mayor medida ($Ki67$ medio de 28 en el grupo amarillo frente a los 39 y 40 de azul y verde, respectivamente). Estos efectos pueden deberse al reducido número de eventos, por lo que puede desaparecer cuando incrementemos el tamaño muestral. Con el objetivo de intentar evitar dichas limitaciones se procedió a reagrupar los datos de las dos curvas inferiores, obteniendo de esta forma una situación más normalizada (Figura 20).

Figura 20. Valor pronóstico de la variación entre $Ki67$ en la biopsia y en la cirugía



En un modelo multivariante, tomando como punto de corte un valor de Ki67 de 15% tanto en la muestra de biopsia como en la cirugía, se alcanza la significación estadística para los valores de Ki67 en la biopsia y la variación entre biopsia y cirugía 5,636 (IC95% 1,313-24,197, $p=0,020$) y 3,176 (IC95% 1,214-8,309, $p=0,019$), manteniéndose dicha significación en el análisis multivariante para estas dos variables cuando la variación se recodifica en dos grupos, <-50% ó ≥50% (4,268 (IC95% 1,843-9,882; $p=0,001$).

Discusión

“El hombre que ha perdido la facultad de maravillarse es como un hombre muerto”.

Albert Einstein

Durante los últimos años varios ensayos clínicos han demostrado el valor pronóstico de la RCp en pacientes con cáncer de mama tratadas con QNA, especialmente los subtipos más proliferativos (66, 67, 89). Como consecuencia, la RCp

ha sido considerada un subrogado adecuado de supervivencia y es el objetivo primario de la mayor parte de los estudios de neoadyuvancia. Existe, sin embargo, una cierta variabilidad en cuanto a la definición de RCp utilizada en los diferentes ensayos clínicos porque, si bien tradicionalmente se ha considerado como la ausencia de enfermedad invasiva residual, no existe un consenso sobre cómo considerar la respuesta ganglionar, la presencia de enfermedad mínima residual o de componente in situ. Tradicionalmente la respuesta patológica se ha clasificado según el sistema de Miller y Payne, que evalúa la respuesta tumoral atendiendo a la reducción de la celularidad invasiva tumoral. Para solventar las limitaciones pronósticas derivadas de esta determinación de la respuesta patológica, Symmans et al desarrollaron el índice RCB como un valor continuo que evalúa la respuesta patológica considerando las dimensiones de la lesión tumoral, la celularidad y el estado nodal.

El objetivo primario de nuestro estudio consiste en validar el índice RCB como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama precoz tratadas con QNA en una cohorte externa. Para ello, en nuestro estudio se ha incluido una muestra de 333 pacientes con cáncer de mama estadios IA-IIIB diagnosticadas de forma consecutiva y tratadas con QNA en nuestra institución entre enero de 2.003 y agosto de 2.011. En nuestra serie el 70% de las pacientes presentaban un estadio II siendo, por tanto, una población similar a la del protocolo MDACC DM 98-240. En cuanto a los subtipos de cáncer de mama, llama la atención que el 31% de las pacientes incluidas en nuestra serie presentan positividad para HER2 independientemente de la expresión de receptores hormonales y el 28,1% presentan perfil triple negativo, siendo estas cifras superiores a las descritas de forma histórica y a las representadas en el ensayo de Symmans, donde no se incluyeron pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2 en la cohorte de

validación, mientras que dicha población representó el 20% de las pacientes de la cohorte A.

En cuanto al tratamiento recibido, es importante destacar que el 73% de las pacientes recibieron antraciclinas y taxanos, a diferencia de las pacientes incluidas en el estudio de Symmans, de las cuales el 100% de las pacientes de la cohorte A y el 0% de las pacientes de la cohorte B recibieron dicha combinación. Con respecto a la terapia antiHER2, hay que destacar que tan sólo el 19,8% de las pacientes de nuestra serie recibieron combinaciones de antracicinas/taxanos o taxanos junto con trastuzumab, es decir, hubo un 12% de las pacientes con positividad para Her2 que no recibieron trastuzumab. Este hecho se debe a la incorporación de trastuzumab al esquema de tratamiento neoadyuvante en nuestro centro en 2.006. En la cohorte A del estudio de Symmans ninguna de las pacientes recibió trastuzumab neoadyuvante debido al periodo de inclusión de las pacientes del ensayo MDACC DM 98-240, previo a la aprobación de dicho fármaco. En la cohorte de validación, como se ha comentado con anterioridad, se incluyeron únicamente pacientes con negatividad de HER2.

Respecto a los datos de respuesta anatomopatológica, el 14,1% del global de pacientes de nuestra serie alcanzaron RCp. Por subtipos, RCp, es decir, RCB igual a 0, se observó en el 30% de las pacientes con tumores triple negativo, 39,39% de las pacientes con positividad de HER2 y negatividad de receptores hormonales, 12,85% en las pacientes luminales y positividad de HER2 (21,35% en la población global con amplificación/sobreexpresión de HER2) y 4,14% en las pacientes luminales y negatividad de HER2. En este sentido llama la atención el bajo porcentaje de RCB 0 en las pacientes con sobreexpresión/amplificación de Her2 que se debe, como se ha

comentado con anterioridad a que casi un tercio de las pacientes no recibieron terapia anti-Her2. Así mismo, el porcentaje de pacientes con tumores luminales y negatividad de HER2 es igeramente inferior a otras series. Este hecho puede estar relacionado con el hecho de que el 70% de las pacientes de esta muestra presentaban tumores estadio II, es decir, tumores grandes. En este contexto, la obtención de R_{Pc} en el caso de tumores poco proliferativos es mucho menos probable.

En cuanto al objetivo primario de este estudio, se ha podido confirmar el valor pronóstico de RCB, objetivando en la población global una relación estadísticamente significativa con SG y SLE ($p < 0,001$ en ambos casos), independientemente de otros factores incluidos en el análisis (edad, estadio clínico, expresión de RH y HER2, administración o no de taxanos como esquema neoadyuvante y número de ciclos de quimioterapia). Como se ha comentado con anterioridad, se ha calculado el índice de C de Harrell con el fin de evaluar la capacidad discriminativa de cada índice en cuanto al a estimación de SLE y SG. En este sentido, el índice C de Harrell en nuestra serie de pacientes ha sido superior al reportado en el estudio de Symmans, tanto en SLE como en SG confirmando, de este modo, los datos del estudio de desarrollo de RCB (62). Por otra parte, el índice C de Harrell es superior en las pacientes con perfil triple negativo, tanto en el caso de la SG como en la SLE, hecho éste que confirma la capacidad pronóstica de RCB en este subgrupo de pacientes. Llama la atención, sin embargo, que dicho índice es superior en las pacientes con tumores luminales sin sobreexpresión/amplificación de HER2 que en las pacientes con tumores HER2 positivo, tanto para la SG como para SLE. Este dato contrasta con estudios previos, que demuestran que la R_{Cp} tiene un mayor valor pronóstico en los subtipos triple negativo y HER2 positivo (74). Probablemente estos resultados sean la consecuencia del reducido

número de eventos en las pacientes con perfil HER2 positivo, que ha dificultado la evaluación de los resultados.

Por otra parte, en cuanto a los objetivos secundarios de este estudio, RCB ha demostrado ser superior al sistema de Miller y Payne como factor pronóstico, al objetivarse diferencias estadísticamente significativas en el índice C de Harrell entre los dos índices en SLE y SG, tanto en la población global (0,89 vs 0,87 $p < 0,001$, respectivamente) como en los diferentes subtipos de cáncer de mama, a pesar de que el sistema de Miller y Payne se asoció también de forma estadísticamente significativa con la SG y SLE, a diferencia de lo objetivado en el estudio de Corben et al (64). Estos resultados pueden sugerir que la capacidad predictiva de la metodología utilizada para realizar la valoración anatomopatológica tras QNA en términos de SLE y SG mejora cuando se tiene en cuenta, no sólo el tamaño tumoral residual sino también la celularidad presente en el lecho tumoral, así como la presencia o no de infiltración ganglionar y la viabilidad celular tumoral a dicho nivel.

Con respecto a la comparación entre RCB y RDBN, los valores del índice C de Harrell muy similares para ambos índices, ya que tanto RCB como RDBN incluyen la evaluación no sólo del lecho tumoral sino a nivel nodal. En el caso de la supervivencia global, el RCB es superior a RDBN tanto en la población global como en los diferentes subtipos de cáncer de mama, sin bien estas diferencias no alcanzan la significación estadística (C-Harrell 0,89 vs 0,83 $p = 0,083$ para la población global). Cuando se analiza la SLE el RDBN es superior a RCB en la población global, si bien esta diferencia no alcanza la significación estadística (C-Harrell 0,803 vs 0,796, $p = 0,387$). Con respecto a la potencia pronóstica de RCB y RDBN para cada subtipo de cáncer de mama, el RCB

en nuestra serie ha resultado ser superior en términos de SLE a RDBN en las pacientes con perfil luminal sin sobreexpresión/amplificación de HER2 y las pacientes HER2 positivo. En este caso las diferencias tampoco son estadísticamente significativas.

Otro de los objetivos secundarios de este trabajo ha sido analizar los factores relacionados con la obtención de respuesta completa patológica. Los factores evaluados incluyen factores relacionados con la paciente (edad, estado reproductivo), el tumor (expresión de receptores de estrógenos y progesterona, HER2, grado histológico, tamaño tumoral, afectación axilar y estadio clínico) y el tratamiento (administración de antraciclinas, taxanos y número de ciclos de tratamiento). En nuestro trabajo, la negatividad en la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, la sobreexpresión/amplificación de HER2, el grado nuclear y el grado nuclear están estadísticamente relacionados con la obtención de RCp en el análisis univariante, si bien tan sólo la expresión de receptores hormonales y HER2 mantienen la significación en el análisis multivariante. Estos datos son similares a los obtenidos en estudios previos, a diferencia del esquema terapéutico utilizado en neoadyuvancia, ya que en la mayor parte de estudios que evalúan esta cuestión la asociación de antraciclinas y taxanos se asocia de forma estadísticamente significativa con la obtención de RCp (71, 78). Estos datos apoyan la administración de QNA a pacientes con perfiles triple negativo y HER2 positivo con negatividad de receptores hormonales ya que, según estos datos, son las pacientes que con mayor probabilidad obtendrán una RCp. Este hecho concuerda con los datos de los ensayos de neoadyuvancia, donde estos subtipos son aquellos con mayor porcentaje de RCp (39-43, 49-54).

En cuanto al tercero de los objetivos secundarios, la evaluación del valor

pronóstico de la determinación de Ki 67 en la biopsia, en la cirugía y la variación entre ambos, existen datos de estudios que confirman el valor pronóstico de la determinación de Ki67 en la biopsia, así como de la diferencia entre biopsia y cirugía. En el caso del valor de Ki67 en la pieza quirúrgica, los datos son más controvertidos (75-77, 98-101). Nuestro estudio confirma los datos previos, ya que tanto el valor de Ki 67 en la biopsia como la variación entre la determinación pre y post-tratamiento son factores independientes relacionados con la SLE tanto en el análisis univariante como multivariante. La determinación de Ki 67 en la pieza quirúrgica tan sólo se ha relacionado con la supervivencia libre de enfermedad en el análisis univariante.

6

Conclusiones

“Conclusión es el lugar donde llegaste cansado de pensar”.

Anónimo

Las conclusiones que se han alcanzado tras la realización del presente trabajo de tesis son las siguientes:

- El índice RCB constituye un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de mama precoz tratado con QNA en términos de SLE y SG, siendo su

valor pronóstico especialmente significativo en pacientes con tumores con perfil triple negativo.

- RCB ha demostrado tener una capacidad discriminativa pronóstica significativamente superior en todos los subtipos histológicos de cáncer de mama en términos de SG y SLE frente al sistema clásico de Miller & Payne.
- RCB no demuestra ser significativamente diferente frente al nuevo índice RDBN en términos de SG y SLE en nuestra serie en todos los subtipos de cáncer de mama.
- La negatividad de los receptores de estrógenos y progesterona y el alto grado histológico constituyen factores predictivos de respuesta patológica completa.
- La variación porcentual del Ki-67 entre la muestra tumoral de la biopsia y la de la cirugía en aquellas pacientes en las que no ha ocurrido una respuesta patológica completa es un factor pronóstico independiente en términos de supervivencia.
- Por su poder discriminativo pronóstico en supervivencia, el índice RCB es un endpoint primario válido en los estudios de neoadyuvancia en cáncer de mama.

Bibliografía

- 1- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2014) Guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval.
- 2- Ratogi R, Anderson J, Bear H. D. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant and Bowel Project protocols B-18 y B-27. JCO 2008;26, 16: 2793.
- 3- Van der Hage J. A., Van de Velde C, Julien J, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. JCO 2001, vol 12, no 22, 4224-37.
- 4- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic therapy in breast cancer: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute, 2005; 97,3. 188-94.

5- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005; 1687-1717.

6- DeLena, M., Zucali, R., Viganotti, G., Valagussa, P., and Bonadonna, G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1978; 53-59.

7- Hortobagay G, Blumenschein GR, Spanos W, Montaha ED, Buzdar AU, Yap H, Schell F. Multimodal treatment of of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer*, 1983; 763-768.

8- Gupta P, Bijlani L, Rath GK, Misra A, Mishra MC, Shukla NK, Kriplani A, Kapur BM. Neoadjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil (CAF) or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) in 69 cases of locally advanced (stage IIIb) breast cancer. *Jpn J Surg*, 1991: 637-42.

9-Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant quimiotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *L Clin Oncol* 2002; 20:1456-66.

10-Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.

11- Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5983-92.

12- Gianni L, Basalga J, Eiemann W. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, metrotrexate and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Öperable Breast

Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 20: 2474-81.

13- Cupone F, Bria E, Carlini E, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2008. 82 suppl. 238-46.

14- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. V3.2015.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed 30 Oct 2015.

15- Steger G, Greil R, Jalesaz R, et al. Pathologic complete response in patients' subgroups: an analysis of ABCSG-24, a phase III randomized study of anthracycline and taxane-based neoadjuvant chemotherapy with or without capecitabine in early breast cancer. *JCO* 2010; 28, suppl 15: 2015-23.

16- Bear H, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *NEJM* 2012; 366, 4: 310-20.

17- Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: Phase III GeparQuattro Study. *JCO* 2010; 28, 12: 2015-23.

18- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, Kuzma CS, Pluard TJ, Somlo G, Port ER, Golshan M, Bellon JR, Collyar D, Hahn OM, Carey LA, Hudis CA, Winer EP. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):13-21.

19- von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, Blohmer JU, Jackisch C, Paepke S, Gerber B, Zahm DM, Kümmel S, Eidtmann H, Klare P, Huober J, Costa S, Tesch H, Hanusch C, Hilfrich J, Khandan F, Fasching PA, Sinn BV,

Engels K, Mehta K, Nekljudova V, Untch M. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2 positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):747-56.

20- Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, Yau C, van 't Veer LJ, Buxton MB, Hogarth M, Hylton NM, Paoloni M, Perlmutter J, et al. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):23-34.

21- Yardley DA, Zubkus J, Daniel B, Inhorn R, Lane CM, Vazquez ER, Naot Y, Burris HA, 3rd, Hainsworth JD. A phase II trial of dose-dense neoadjuvant gemcitabine, epirubicin, and albumin-bound paclitaxel with pegfilgrastim in the treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10:367–372.

22- Sinclair NF, Abu-Khalaf MM, Rizack T, Rosati K, Chung G, Legare RD, DiGiovanna M, Fenton MA, Bossuyt V, Strenger R, Sakr BJ, Lannin DR, Gass JS, Harris L, Sikov WM (2012) Neoadjuvant weekly nab-paclitaxel, carboplatin plus bevacizumab with or without dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide (ddAC) plus bevacizumab in ER+/HER2 negative (HR+) and triple-negative breast cancer: a BrUOG study. *J Clin Oncol* 30(suppl) [abstract1045].

23- Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, Eidtmann H, Wiebringhaus H, Kümmel S, Hilfrich J, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Darb-Esfahani S, Schmitt WD, Dan Costa S, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, Loibl S, von Minckwitz G, German Breast Group (GBG) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie—Breast (AGO-B) Investigators Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:345–356.

24- Zelnak AB, Leyland-Jones B, Gabram SG, Styblo TM, Rizzo M, Wood WC,

Srinivasiah J, Jonas W, Schnell F, O'Regan RM (2012) High pathologic complete response (pCR) in HER2 positive breast cancer to novel non-anthracycline neoadjuvant chemotherapy. Presented at American Association for Cancer Research [abstract 2703].

25- Tanaka S, Iwamoto M, Kimura K, Matsunami N, Morishima H, Yoshidome K, Nomura T, Morimoto T, Yamamoto D, Tsubota Y, Kobayashi T, Uchiyama K. Phase II Study of Neoadjuvant Anthracycline-Based Regimens Combined with Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and Trastuzumab for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015 Jun; 15(3):191-6.

26- Martin M, Antolin S, Anton A, Plazaola A, Garcia-Martinez E, Segui MA, Sanchez-Rovira P, Palacios J, Calvo L, Esteban C, Espinosa E, Guerro A, Batista JN, Arance AM, Barnadas A, Carrasco EM, Rodriguez-Martin C, Caballero R, Casas M, Chacon JI (2014) Nabrax: neoadjuvant therapy of breast cancer with weekly single-agent nab-paclitaxel—final efficacy and biomarkers analysis of GEICAM 2011-02 trial. *J Clin Oncol* 32(suppl) [abstract 1051].

27- Gluz O, Nitz U, Liedtke C, Christgen M, Grischke E, Forstbauer H, Braun M, Warm M, Hackmann J, Uleer C, Aktas B, Schumacher C, Bangemann N, Lindner C, Kümmel S, Clemens M, Potenberg J, Staib P, Kohls A, Sotlar K, Pelz E, Kates RE, Würstlein R, Kreipe H, Harbeck N on behalf of the ADAPT investigators (2015) Comparison of 12 weeks neoadjuvant *nab*-paclitaxel combined with carboplatinum vs. gemcitabine in triple-negative breast cancer: WSG-ADAPT TN randomized phase II trial. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium [abstract S6-07].

28- Kaklamani VG, Jeruss JS, Hughes E, Siziopikou K, Timms KM, Gutin A, Abkevich V, Sangale Z, Solimeno C, Brown KL, Jones J, Hartman AR, Meservey C, Jovanovic B, Helenowski I, Khan SA, Bethke K, Hansen N, Uthe R, Giordano S, Rosen S, Hoskins K, Von Roenn J, Jain S, Parini V, Gradishar W. Phase II neoadjuvant clinical trial of

carboplatin and eribulin in women with triple negative early-stage breast cancer (NCT01372579). *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jun;151(3):629-38.

29- Abraham J, Robidoux A, Tan AR, Limentani S, Sturtz K, Shalaby I, Alcorn H, Buyse ME, Wolmark N, Jacobs SA. Phase II randomized clinical trial evaluating neoadjuvant chemotherapy regimens with weekly paclitaxel or eribulin followed by doxorubicin and cyclophosphamide in women with locally advanced HER2 negative breast cancer: NSABP Foundation Study FB-9. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jul;152(2):399-405.

30- Huober J, Fasching PA, Hanusch C, et al. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and everolimus in breast cancer patients with non-responsive tumours to epirubicin/cyclophosphamide (EC) +/- bevacizumab- results of the randomised GeparQuinto study (GBG 44). *Eur J Cancer* 2013; 49, 10: 2284-93.

31- von Minckwitz G, Loibl S, Untch M, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, Schrader I, Kittel K, Hanusch C, Huober J, Solbach C, Jackisch C, Kunz G, Blohmer JU, Hauschild M, Fehm T, Nekljudova V, Gerber B; GBG/AGO-B study groups. Survival after neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab or everolimus for HER2 negative primary breast cancer (GBG44-GeparQuinto). *Ann Oncol.* 2014 Dec;25(12):2363-72.

32- Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Liu Q, Robidoux A, Baez-Diaz L, Brufsky AM, Mehta RS, Fehrenbacher L, Young JA, Senecal FM, Gaur R, Margolese RG, Adams PT, Gross HM, Costantino JP, Paik S, Swain SM, Mamounas EP, Wolmark N. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(9):1037-48.

33- Qiao L, Liang Y, Mira RR, Lu Y, Gu J, Zheng Q. Mammalian target of rapamycin

(mTOR) inhibitors and combined chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Oct 15;7(10):3333-43. eCollection 2014.

34- Gelmon KA, Hirte HW, Robidoux A, et al. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s. Abstr 3002.

35- Llombart-Cussac A, Bermejo B, Villanueva C, Delaloge S, Morales S, Balmaña J, Amillano K, Bonnefoi H, Casas A, Manso L, Roché H, Gonzalez-Santiago S, Gavilá J, Sánchez-Rovira P, Di Cosimo S, Harbeck N, Charpentier E, Garcia-Ribas I, Radosevic-Robin N, Aura C, Baselga J. SOLTI NeoPARP: a phase II randomized study of two schedules of iniparib plus paclitaxel versus paclitaxel alone as neoadjuvant therapy in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Nov;154(2):351-7.

36- Von Minckwitz G, Muller BM, Loibl S et al. Cytoplasmic poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase expression is predictive and prognostic in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2150–2157.

37- Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, Yau C, van 't Veer LJ, Buxton MB, Hogarth M, Hylton NM, Paoloni M, Perlmutter J, et al. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):23-34.

38- Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9, 7: 463-75.

39- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23, 16: 3676-85.

40- Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumor and safety analysis. *Proc Soc Am Oncol* 2007; 25: 1232-8.

41- Steger GG, Greil R, Lang A, et al. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24). *Ann Oncol* 2014; 25, 2: 366-71.

42- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2 positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial. *Lancet* 2012; 379, 9816: 633-40.

43- de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby RF, Untch M, Jackisch C, Lang I, Smith I, Boyle F, Xu B, Barrios CH, Perez EA, Azim HA Jr, Kim SB, Kuemmel S, Huang CS, Vuylsteke P, Hsieh RK, Gorbunova V, Eniu A, Dreosti L, Tavartkiladze N, Gelber RD, Eidtmann H, Baselga J. Lapatinib with trastuzumab for HER2 positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1137-46.

44- Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Aura C, de Azambuja E, Eidtmann H, Ellis CE, Baselga J, Piccart-Gebhart MJ, Michiels S, Bradbury I, Sotiriou C, Loi S. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2 positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015 Jul;1(4):448-54.

45- Untch M, Loibl S, Bischoff J. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a

randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13, 2: 135-44.

46- Ingold Heppner B, Untch M, Denkert C, Pfitzner BM, Lederer B, Schmitt WD, Eidtmann H, Fasching PA, Tesch H, Solbach C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes: a predictive and prognostic biomarker in neoadjuvant treated HER2 positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 May 17.

47- Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A, Paepke S, Lehmann A, Rezai M, Zahm DM, Sinn P, Khandan F, Eidtmann H, et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3212-20.

48- Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin oncol* 2012; 30, 16: 1989-95.

49- Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2 positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14, 12: 1183-92.

50- Alba E, Albanell L, de la Haba J, et al. Trastuzumab or lapatinib with Standard chemotherapy for HER2 positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer* 2014; 110, 5: 1139-47.

51- Valachis A, Nearchou A, Lind P. Lapatinib, trastuzumab or the combination added to preoperative chemotherapy for breast cancer: A meta-analysis of randomized evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135, 3: 355-62.

52- Chen ZL, Shen YW, Li ST, Li CL, Zhang LX, Yang J, Lv M, Lin YY, Wang X, Yang J. The efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to neoadjuvant

chemotherapy in HER2 positive breast cancer patients: a randomized meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016 May 30;9:3233-47.

53- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory or early HER2 positive breast cancer (NeoSphere) : a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13, 1: 25-32.

54- Schneeweiss ACS, Hickish T, Harvey V, et al. Neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline containing or concurrent with anthracycline free regime: a randomised phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Res* 2011; 71, 24: 112s-3s.

55- Gradishar W, Salerno KE. NCCN Guidelines Update: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 May;14(5 Suppl):641-4.

56- Kroup IE, Beeram N, Modi S, et al. Phase I study os trastuzumab-DM1, a HER2 antibody-drug conjugate given every three weeks to patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *J Clin Onclo* 2010; 28, 16: 2698-704.

57- Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, van 't Veer LJ, Symmans WF, Paoloni M, Perlmutter J, Hylton NM, Hogarth M, DeMichele A, Buxton MB, Chien AJ, Wallace AM, Boughey JC, Haddad TC, Chui SY, Kemmer KA, Kaplan HG, Isaacs C, Nanda R, Tripathy D, Albain KS, Edmiston KK, Elias AD, Northfelt DW, Puztai L, Moulder SL, Lang JE, Viscusi RK, Euhus DM, Haley BB, Khan QJ, Wood WC, Melisko M, Schwab R, Helsten T, Lyandres J, Davis SE, Hirst GL, Sanil A, Esserman LJ, Berry DA; I-SPY 2 Investigators. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Jul 7;375(1):11-22.

58- Hanusch C, Schneeweiss A, Loibl S, Untch M, Paepke S, Kümmel S, Jackisch C, Huober J, Hilfrich J, Gerber B, Eidtmann H, Denkert C, Costa S, Blohmer JU, Engels

K, Burchardi N, von Minckwitz G. Dual Blockade with Afatinib and Trastuzumab as NEOadjuvant Treatment for Patients with Locally Advanced or Operable Breast Cancer Receiving Taxane-Anthracycline Containing Chemotherapy-DAFNE (GBG-70). Clin Cancer Res. 2015 Jul 1;21(13):2924-31.

59- Ibrahim EM, Kazkaz GA, Al-Mansour MM, Al-Foheidi ME. The predictive and prognostic role of phosphatase phosphoinositol-3 (PI3) kinase (PIK3CA) mutation in HER2 positive breast cancer receiving HER2-targeted therapy: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015 Aug;152(3):463-76.

60- Rimawi MF, Aleixo SB, Rozas AA, Nunes de Matos Neto J, Caleffi M, Figueira AC, Souza SC, Reiriz AB, Gutierrez C, Arantes H, Uttenreuther-Fischer MM, Solca F, Osborne CK. A neoadjuvant, randomized, open-label phase II trial of afatinib versus trastuzumab versus lapatinib in patients with locally advanced HER2 positive breast cancer. Clin Breast Cancer. 2015 Apr;15(2):101-9.

61- Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast carcinoma to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. Breast 2003; 12: 320-7.

62- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2007; 25: 4414-22.

63- Chollet M, Abrial C, Durando X, et al. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer : residual disease in breast and nodes (RDBN). Cancer J 2008; 14, 2: 128-132.

64- Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Arch Pathol Lab Med 2013; 137: 1075-82.

- 65- Romero A1, García-Sáenz JA, Fuentes-Ferrer M, López Garcia-Asenjo JA, Furió V, Román JM, Moreno A, de la Hoya M, Díaz-Rubio E, Martín M, Caldés T. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2013 Mar;24(3):655-61.
- 66- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various breast cancer subtypes. *J. Clin Oncol* 2012; 30: 1796-804.
- 67- Cortazar P, Geyer CE., Jr Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:1441–1446.
- 68- Coeuyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 361- 367.
- 69- Cristofanilli M, González-Angulo AM, Sneige N et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005 ; 23: 41-48.
- 70- Rouzier R, Perou C, Symmans W, et al. Breast cancer molecular subtypes respond different to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-5685.
- 71- Prisack H, Karreman C, Modlich O, et al. Predictive biological markers for response of invasive breast cancer to anthracycline/cyclophosphamide-based primary (radio-)chemotherapy. *Anticancer Res* 2005; 25: 4615-4621.
- 72- Jeruss SA, Mittendorf EA, Tucker SL. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26, 2: 246-52.
- 73- Tan MC, Al MF, Gao F, et al. Predictor of complete pathological complete response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Ann J Surg* 2009; 198: 520-5.

- 74- Houssami N, Macaskill P, Von Minckwitz G, et al. Metaanalysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Europ J Cancer* 2012; 48: 3342-54.
- 75- Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010 ; 11: 174-83.
- 76- Denkert C, Loibl S, Müller M, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 2786-93.
- 77- Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 315-23.
- 78- Von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 145-156.
- 79- Berriolo-Riedinger, C. Touzery, J. M. Riedinger et al., “[18F] FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2007; 34, 12: 1915–24.
- 80- Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al., “Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography,” *J Clin Oncol* 2006; 24, 34: 5366–72.
- 81- Coudert B, Pierga JY, Mouret-Reynier MA, Kerrou K, Ferrero JM, Petit T, Kerbrat P, Dupré PF, Bachelot T, Gabelle P, Giard S, Coeffic D, Bougnoux P, Prevost JB, Paintaud G, Thibault G, Hernandez J, Coudert M, Arnould L, Berriolo-Riedinger A. Use of [(18)F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2 positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant

trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Dec;15(13):1493-502.

82- Migliaccio I, Gutierrez MC, et al., Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositol-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2 - Overexpressing locally advanced breast cancers. *J Clinl Oncol* 2011; 29, 2: 166–73.

83- Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2007; 12, 4; 395–402.

84- Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004; 6, 2: 117–27.

85- Loibl S, Bruey J, VonMinckwitz G, et al. Validation of p95 as a predictive marker for trastuzumab-based therapy in primary HER2 positive breast cancer: a translational investigation from the neoadjuvant GeparQuattro study. *ASCO Annual Meeting*, 2011.

86- Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 911-7.

87- Ratogi R, Anderson J, Bear H. D. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant and Bowel Project protocols B-18 y B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26, 16: 2793.

88- Masuda H, Brewer TM, Liu D, et al. Long-term treatment efficacy in primary inflammatory breast cancer by hormonal receptor- and HER2 negative defined subtypes. *Ann Oncol* 2013; 00: 1-7.

- 89- Guarneri V, Broglio K, Wan-Kau S, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24, 7: 1037-1044.
- 90- PAM50 HER2-enriched Phenotype as a Predictor of Response to Dual HER2 Blockade in HER2 positive Early Breast Cancer (PAMELA). NCT01973660.
- 91- NeOPHOEBE: Neoadjuvant Trastuzumab + BKM120 in Combination With Weekly Paclitaxel in HER2 positive Primary Breast Cancer. NCT01816594.
- 92- Neoadjuvant Combined Endocrine and HER2 Target Therapy in Postmenopausal Women With ER and HER2 positive Breast Cancer (Neo-All-In). NCT01275859.
- 93- Hennesy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R. Outcome after complete pathologic eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23, 36: 9304-11.
- 94- Mamounas E, Anderson S, Dignam J, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3960-6.
- 95- Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozol compared with placebo plus letrozol in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2630-7.
- 96- Gebhart G, Gámez C, Holmes E, et al. 18F-FDG PET/TAC for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab and their combination in HER2 positive breast cancer. Results from Neo-ALTTO. *J Nucl Med* 2013; 54: 1862-8.
- 97- Balko JM, Githnane JM, Swarz L, et al. Profiling of triple negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies targetable molecular alterations in the treatment-refractory residual disease (abstract). In: Proceedings of the 35th Annual

CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 2013. Abstract nr S3-6.

98- Colozza M, Sidoni A, Piccart-Gebhart M Value of Ki67 in breast cancer: the debate is still open. *Lancet Oncol.* 2010 May; 11(5):414-5.

99- . de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007 May 21; 96(10):1504-13.

100- Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008 Aug; 17(4):323-34.

101- Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential *Lancet Oncol.* 2010 Feb; 11(2):174-83.