



ORIGINAL

## Evolución y resultados del tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama durante un periodo de 10 años



Ana Isabel Ballesteros<sup>a,\*</sup>, M. Pilar López<sup>a</sup>, Rebeca Mondejar<sup>a,b</sup>, Vilma Pacheco-Barcia<sup>c</sup>, Olga Donnay<sup>a</sup>, Berta Hernández<sup>a</sup>, Nuria Romero-Laorden<sup>a</sup>, Beatriz Doblado<sup>d</sup>, Rosa María Álvarez López<sup>e</sup>, Elia Pérez-Fernández<sup>f</sup> y R. Colomer<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Unidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Cirugía General y Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Ginecología, Hospital Santa Cristina, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad de Investigación, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 30 de julio de 2021; aceptado el 22 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 25 de enero de 2022

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma de mama;  
Tratamiento  
neoadyuvante;  
Evolución temporal

### Resumen

**Introducción:** el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres españolas. Los continuos avances en su tratamiento han contribuido a mejorar de forma progresiva la supervivencia en estadios precoces. Entre los avances durante los últimos años, hay que destacar el tratamiento neoadyuvante.

**Material y métodos:** hemos valorado la evolución temporal de las indicaciones y los resultados del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama durante un periodo de 10 años. Para ello, se han analizado las características clínicas, la respuesta completa patológica (RCp), la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) de todos los pacientes con cáncer de mama tratados con neoadyuvancia entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2016.

**Resultados:** se han tratado 212 pacientes con cáncer de mama. A lo largo de los 10 años hemos observado un progresivo aumento en el número de pacientes tratadas con neoadyuvancia, en la edad de los pacientes incluidos ( $p < 0,001$ ), en los casos de menopausia ( $p = 0,029$ ), de casos triple negativo y HER2 positivo. También, hemos observado un aumento en el número de casos en los que se ha realizado cirugía conservadora y biopsia selectiva del ganglio centinela.

**Conclusiones:** el tratamiento neoadyuvante se utiliza cada vez más en las pacientes con cáncer de mama, sobre todo en los subtipos de mal pronóstico (triple negativo y HER2). La incorporación de nuevos fármacos y el tratamiento de estadios más precoces está contribuyendo a la mejora de las tasas de RCp y las cirugías conservadoras.

© 2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [a.isabel.ballesteros@saludmadrid.org](mailto:a.isabel.ballesteros@saludmadrid.org) (A.I. Ballesteros).

**KEYWORDS**Breast Cancer;  
Neoadjuvant therapy;  
Temporal evolution**Progress and oncological outcome of neoadjuvant therapy in breast cancer patients during a 10-year period****Abstract**

*Introduction:* Breast cancer is the most frequent tumor in Spanish women. Continuous advances in the treatment of this neoplasm, have contributed to progressively improve survival in early stages. In the last years, neoadjuvant treatment has evolved and changes have occurred in the treatment indication and in the results.

*Material and methods:* We have assessed the temporal evolution of indications and results of neoadjuvant therapy in breast cancer over a 10-year period. We have analyzed the clinical characteristics, the complete pathological response (CRp), overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of all patients with breast cancer treated with neoadjuvant therapy between January 1st 2007 and December 31st 2016.

*Results:* During the study period, 212 patients were treated. Throughout the 10-year period, we observed that increasingly older patients had been treated ( $p < 0.001$ ), a greater number of menopausal patients ( $p = 0.029$ ), a greater number of triple negative and HER2 positive cases. In addition, a larger number of conservative surgeries and sentinel lymph node biopsies had been performed.

*Conclusions:* Neoadjuvant therapy is increasing in patients with breast cancer, especially in subtypes with poor prognosis (triple negative and HER2). The emerging new drugs and treatment in earlier stages has increased the rate of pCR and breast conserving surgery.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres en España y constituye la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en nuestro país con 6.606 fallecimientos cada año, el 5,8% de todas las muertes por cáncer<sup>1</sup>.

El tratamiento quimioterápico ha demostrado en el cáncer de mama precoz un claro beneficio en términos de supervivencia global (SG), tanto si es administrado antes como después de la cirugía del tumor primario<sup>2</sup>. Las guías más relevantes para el tratamiento del carcinoma de mama localizado, NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>3</sup>, ESMO (European Society for Medical Oncology)<sup>4</sup> y SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)<sup>5</sup>, recomiendan el uso del tratamiento neoadyuvante teniendo en cuenta aspectos como el tamaño tumoral, el subtipo histológico, la afectación ganglionar, el estado general (Performance Status, [PS]) y las comorbilidades de las pacientes.

El tratamiento neoadyuvante presenta algunas particularidades con respecto al tratamiento adyuvante: puede reducir el tamaño tumoral, lo que puede facilitar la resecabilidad, aumentando las tasas de cirugía conservadora<sup>6</sup>. También puede eliminar las metástasis axilares, pudiéndose realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)<sup>7</sup>. Permite asimismo una evaluación objetiva de la eficacia del tratamiento, siendo útil para testar *in vivo* la sensibilidad de las células tumorales. Proporciona información sobre la biología tumoral y la obtención de muestras de sangre y tumor antes, durante y después del tratamiento; además, puede revelar biomarcadores cruciales para la investigación.

El tratamiento neoadyuvante ha evolucionado de forma importante en las últimas décadas, convirtiéndose en uno de los pilares en el manejo del cáncer de mama en estadios localizados. Los avances en este contexto se han hecho patentes

en las indicaciones (desde tumores inflamatorios o inoperables de inicio a tumores localizados), en los objetivos (desde evitar mastectomías a disminuir la morbilidad de las pacientes y aumentar la tasa de respuestas completas patológicas [RCp]), en los fármacos utilizados (nuevas terapias antiHER2, incorporación de los platinos en triple negativo), implementación de técnicas como la BSGC en el algoritmo terapéutico, etc. Los subtipos de cáncer de mama que más se benefician del tratamiento neoadyuvante son los que muestran mayor tasa de respuestas: los subtipos triples negativos y HER2 positivos<sup>8</sup>.

El objetivo de este estudio es valorar la evolución temporal del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama durante un periodo de 10 años, en un único hospital terciario y analizar los cambios que se han producido en la práctica clínica.

**Material y métodos**

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo que analiza a todas las pacientes con carcinoma de mama tratadas con neoadyuvancia en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2016.

Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tienen una evaluación del tumor primario mediante mamografía, ecografía y/o resonancia magnética, con una clasificación del estadio inicial según la 7ª Edición (Manual de estadificación de la AJCC, 7ª Edición)<sup>9</sup>, vigente durante el periodo estudiado (la 8ª Edición se publicó en 2017). Previo al tratamiento neoadyuvante, se realiza una valoración histológica en la que se analiza el estatus de los receptores hormonales (receptores de estrógenos [RE], receptores de progesterona [RP]), estatus de HER2 (medido por inmunohistoquímica, por CISH [hibridación cromogénica in

situ) o por ambos), el grado de diferenciación y el Ki67 (en %). Se clasifica según el fenotipo en Luminal A, Luminal B, HER2 y triple negativo (Luminal A: RE y/o RP positivo [ $\geq 1\%$ ], HER2 negativo y Ki67 < 14%, Luminal B: HER2 negativo: RE y/o RP positivo y Ki67  $\geq 14\%$ , HER2 positivo: HER2 positivo, RE y RP negativos o positivos y triple negativo: RE, RP y HER2 negativos).

Se recogen los datos del tratamiento neoadyuvante realizado (quimioterapia, hormonoterapia o tratamiento anti-HER2), los fármacos empleados y su duración. Son 2 los centros en los que se intervienen las pacientes dependiendo de dónde se realizó el diagnóstico: en nuestro propio centro (Servicio de Cirugía General) y en el Hospital de Santa Cristina (Servicio de Ginecología): mastectomía vs. cirugía conservadora, linfadenectomía axilar vs biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). En nuestros centros, se comenzó a realizar la BSGC preneoadyuvancia en 2014, no habiéndose iniciado en el periodo recogido la realización de la BSGC posneoadyuvancia.

Se estudia la respuesta al tratamiento neoadyuvante, definiéndose como respuesta completa patológica (RCp) en los casos en los que se objetiva desaparición completa del carcinoma infiltrante en la mama y en la axila<sup>10</sup>.

En el análisis estadístico, se han utilizado los programas SPSS 22 y STATA 14.

Para analizar la evolución temporal y debido a la escasa *n* de algunos años, se dividieron los 10 años estudiados en 5 periodos de 2 años. Se realiza un análisis univariante, comparando las características de las pacientes por periodo. Se calcula el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test F del ANOVA de un factor para las variables

cuantitativas. Se estima la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante Kaplan–Meier y se comparan las funciones por grupos con el test *log-rank*. Las pacientes se siguen desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa y son censuradas en la fecha de última consulta o en diciembre de 2020.

## Resultados

En el periodo de estudio, se han tratado con neoadyuvancia por carcinoma de mama 212 casos (115 casos en el Hospital de Santa Cristina [54,2%] y 97 en el Hospital de La Princesa [45,8%]). La edad media fue de 56 años (DE 13), siendo un 36,3% mayores de 60 años. En 210 casos fueron mujeres y en 2 casos varones. El 38,1% de las mujeres que diagnosticaron con cáncer de mama siendo premenopáusicas.

Se observa un aumento de pacientes de mayor edad tratadas en los últimos periodos (> 60 años, pasaron del 6% hasta el 39% en el primer y último periodo respectivamente, *p* = 0,09), congruente con el aumento progresivo de pacientes menopáusicas en los 2 últimos periodos (fig. 1A).

Respecto al fenotipo, en nuestra serie hemos encontrado 31 pacientes (14,6%) con tumores Luminales A, 85 (40,1%) Luminales B, 44 (20,8%) HER2, y 52 (24,5%) triple negativo. Observamos cómo han aumentado los triples negativos, desde el 14,8% en el primer periodo hasta el 31,9% en el último y los HER2, de 7,4% a 23,6% (fig. 1B). Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas.

El tipo de tratamiento más utilizado es el tratamiento secuencial con antraciclinas y taxanos en 128 casos (64,3%).

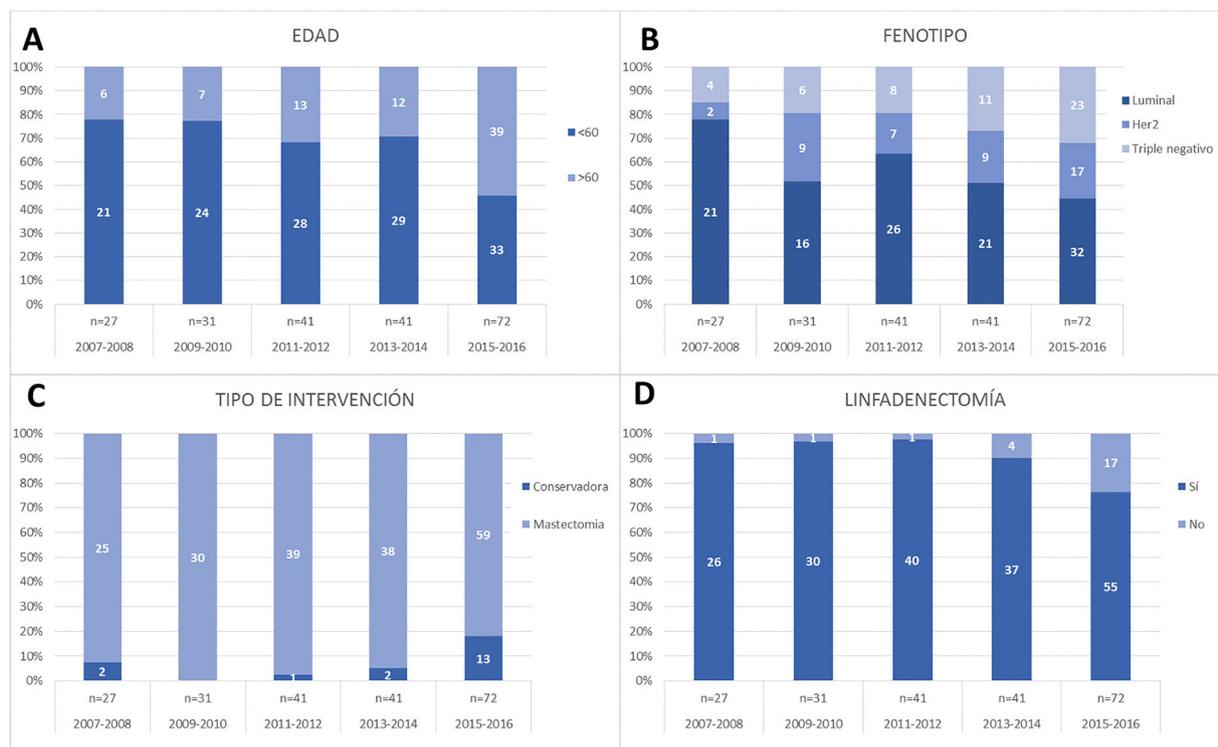


Figura 1 Evolución por periodo de la edad y fenotipo al diagnóstico y del tipo de intervención.

Tabla 1 Descripción y diferencias por periodos según las características clínicas al diagnóstico, de tratamiento, intervención y evolución

	Media ± DE	2007-2008		2009-2010		2011-2012		2013-2014		2015-2016		p-valor
		n = 27	n = 31	n = 41	n = 41	n = 41	n = 72					
Edad		53 ± 11,4	54,2 ± 11,5	54 ± 13,9	54,3 ± 12,7	59,5 ± 12,5						0,054
	< 60	21	24	28	29	33						0,001
	> 60	6	7	13	12	39						< 0,001
Sexo	Hombre	1			1							0,246
	Mujer	26	31	41	40	72						
Estatus menopáusico	Premenopáusico	15	12	20	15	18						0,029
	Menopáusico	12	18	21	25	54						
Tipo carcinoma	Ductal	24	28	38	37	66						0,945
	Lobulillar	3	3	3	3	4						
	Otros				1	2						
Grado	1	3	5	1	5	7						0,67
	2	14	14	19	18	34						
	3	9	11	20	15	31						
Valoración pre neoadyuvancia	Negativo	8	11	11	18	30						0,407
	Positivo	19	20	30	23	42						
RP	Negativo	9	13	20	24	44						0,081
	Positivo	18	18	21	17	28						
HER2	Negativo	24	22	32	32	56						0,393
	Positivo	2	9	8	9	16						
Fenotipo	Luminal A	6	4	6	6	9						0,407
	Luminal B	15	12	20	15	23						
	HER2	2	9	7	9	17						
	Triple negativo	4	6	8	11	23						
Estadio	II	19	19	25	29	49						0,822
	III	8	12	16	12	23						
T	1	1	2	2	1	11						0,023
	2	17	14	17	23	38						
	3/4	9	17	22	17	23						
Tratamiento neoadyuvante	QT	26	28	39	39	67						0,901
	HT	1	3	2	2	5						
Completa tratamiento neoadyuvante	No	4	6	8	9	10						0,820
	Sí	23	25	33	32	62						
Intervención	Conservadora	2		1	2	13						0,011
	Mastectomía	25	30	39	38	59						
Linfadenección	No	1	1	1	4	17						0,002
	Sí	26	30	40	37	55						
RCp	RP/EE/Progresión	18	21	36	31	57						0,161
	RC	9	9	4	9	15						

Evolución		2007-2008		2009-2010		2011-2012		2013-2014		2015-2016		p-valor
		n = 27		n = 31		n = 41		n = 41		n = 72		
Reconstrucción diferida	No	22	81,5%	27	87,1%	35	85,4%	36	87,8%	68	94,4%	0,29
	Sí	5	18,5%	4	12,9%	6	14,6%	5	12,2%	4	5,6%	
Metástasis	No	20	74,1%	26	83,9%	32	78%	28	68,3%	65	90,3%	0,051
	Sí	7	25,9%	5	16,1%	9	22%	13	31,7%	7	9,7%	
Estatus final	Viva	22	81,5%	24	77,4%	31	75,6%	33	80,5%	64	88,9%	0,206
	Fallecida cáncer dependiente	4	14,8%	5	16,1%	8	19,5%	8	19,5%	4	5,6%	
	Fallecida otras causas	1	3,7%	2	6,5%	2	4,9%			4	5,6%	

En un 20% de los casos, en todos aquellos clasificados como subtipo HER-2, se incluyó un anticuerpo monoclonal anti-HER2, en el 95% de los casos trastuzumab y en el 5% pertuzumab. El pertuzumab comenzó a utilizarse en 2015 y es en este el único periodo en el que se trataron 10 pacientes. A partir de 2013, comenzamos a utilizar un esquema con carboplatino para el cáncer de mama triple negativo.

De los 212 pacientes, se intervinieron 209 (191 mastectomías y 18 cirugías conservadoras), las 3 pacientes restantes rechazaron cirugía. En último periodo (2015-2016) se objetivó de forma estadísticamente significativa un aumento en el número de cirugías conservadoras (18,1%) (fig. 1C). Se realizó linfadenectomía en 188 pacientes (88,7%), con una disminución en el último periodo (fig. 1D). En 17 casos se ha realizado la BSCG (2 en el periodo 2013-2014 y 15 en el último periodo) (tabla 1).

La tasa de RCp en todos los pacientes fue del 22% (IC 95%: 17-28%). Globalmente, no se observó variación a lo largo de los 5 periodos evaluados (p = 0,161) (fig. 2). Al hacer un análisis de los subgrupos moleculares en el análisis univariante, se observan diferencias en la tasa de RC en los subtipos HER2 y triple negativo (p < 0,001). No hallamos diferencias en los 5 periodos estudiados, debido al bajo número de pacientes. Sin embargo, hemos observado un aumento progresivo de las RCp en el subtipo HER2 positivo (sobre todo en los 2 últimos periodos) y triple negativo. Es destacable que la tasa de RCp en los casos luminales en los 2 últimos periodos es de 0 (tabla 2).

La mediana de seguimiento fue de 5,8 años (RIQ: 3,8-9). De las 212 pacientes, en 2 se diagnosticó una recaída local y en 41 metástasis a distancia. Así en diciembre de 2020, 162 pacientes (76,4%) estaban vivas libres de enfermedad, 12 (5,7%) vivas con enfermedad, 29 (13,7%) habían fallecido por el cáncer de mama y 9 (4,2%) fallecieron por otras causas. En 2 pacientes se diagnosticó un segundo primario de mama. La SG a los 3 y 5 años fue del 90,1% (IC 95%: 85,2 a 93,4%) y del 86,1% (IC 95%: 80,4 a 90,2%) respectivamente (fig. 3A). En cuanto a la SLP, a los 3 años fue del 88,1% (IC 95%: 82,9 a 91,8%) y del 84,7% (78,9 a 89%) a los 5 años. La SG y la SLP se mantuvieron estables en el periodo estudiado, no observándose diferencias por periodos en ningún caso (p = 0,523 y p = 0,206) (fig. 3B).

## Discusión

Los beneficios clínicos del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama precoz se centran en conseguir la desaparición completa de todo el tejido maligno (respuesta completa patológica, RCp) y en incrementar la conservación de la glándula mamaria, entre otros<sup>6</sup>.

A lo largo de los 10 años evaluados, hemos observado que el número de pacientes tratadas con neoadyuvancia ha crecido progresivamente, pasando de un 7,45% de las pacientes diagnosticadas en el periodo 2007-2008, hasta un 18% en el último periodo. Ello se ha debido a que han aumentado el número de casos con estadios más precoces y también han crecido los casos HER2 y triple negativo.

Durante el periodo de estudio han variado los esquemas de tratamiento. Esto refleja las incorporaciones de nuevos fármacos en el arsenal terapéutico: incorporación de

Respuesta completa por periodos

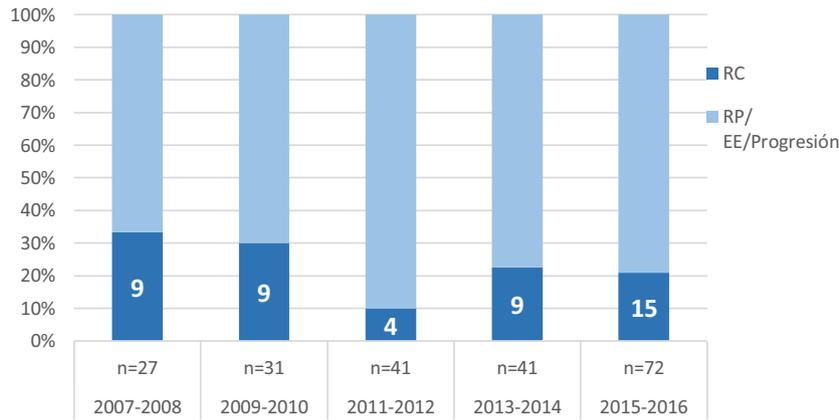


Figura 2 RCp por periodo.

Tabla 2 Tasa de RCp en función del fenotipo y del periodo

	2007-2008	2009-2010	2011-2012	2013-2014	2015-2016
Luminal A	16,7%	0%	0%	0%	0%
Luminal B	33,3%	18,2%	5,0%	0%	0%
HER2	0%	33,3%	28,6%	66,7%	58,8%
Triple negativo	75%	66,7%	14,3%	30%	21,7%

trastuzumab<sup>11-13</sup> y pertuzumab<sup>14</sup> en los tumores HER2 y la incorporación de platinos<sup>15</sup> en el triple negativo.

En el año 2014, Cortázar et al., publicaron un metaanálisis sobre neoadyuvancia, en el que se incluyeron datos de 12.000 pacientes, que estableció que conseguir una RCp se asocia a un mejor pronóstico en los distintos subtipos de cáncer de mama<sup>16,17</sup>. Los subtipos de cáncer de mama que más se benefician del tratamiento neoadyuvante son los que muestran mayor tasa de respuestas: los subtipos triple

negativo y HER2 positivo<sup>7</sup>. La tasa de RCp global en nuestro estudio fue del 22% (IC 95%: 17-28%), sin variación a lo largo de los 5 periodos evaluados.

Si comparamos las tasas de RCp de los HER2 en los distintos periodos podemos observar cómo van aumentando desde 0 en el primer periodo hasta el 67 y 59% en los 2 últimos, probablemente debido a la incorporación de pertuzumab en el último periodo, habiéndose tratado exclusivamente 10 pacientes. Unas cifras en línea con el 60% reportado en la mayor parte de ensayos clínicos que han usado trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia en neoadyuvancia<sup>18-21</sup>.

En lo que respecta a los tumores luminales, la quimioterapia neoadyuvante consigue unas tasas de RCp menores en comparación con otros subtipos, entre el 10 y el 24%. En nuestro estudio la tasa de RCp en este subgrupo es globalmente de 7,8%, sin cambios a lo largo de los 5 periodos.

En el caso de los tumores triple negativo más del 45% obtienen una RCp tras la neoadyuvancia. Esto es importante porque las pacientes que no consiguen una RCp tienen una alta probabilidad de recaída<sup>22</sup>.

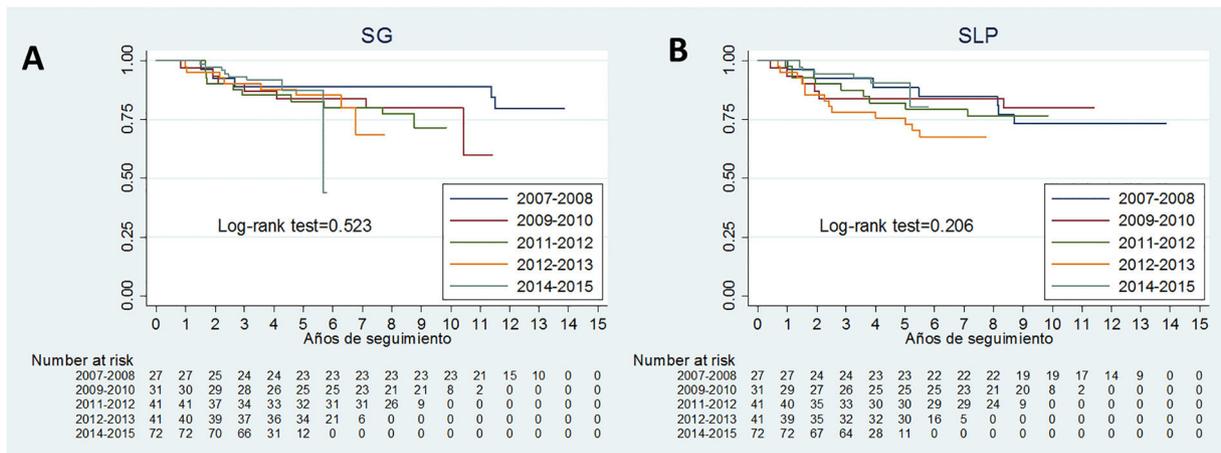


Figura 3 SG y SLP por periodo estimadas mediante Kaplan Meier.

Respecto a la cirugía, se realizó mastectomía en el 91% de los pacientes y solamente en el último periodo (2015-2016) se objetivó de forma estadísticamente significativa un aumento en el número de cirugías conservadoras (18,1%). Se realizó linfadenectomía en la mayoría de las pacientes (88,7%), realizándose BSGC preneoadyuvancia exclusivamente 17 casos. Estos porcentajes están lejos de los recomendados en 2006, que consideraba una tasa aceptable de cirugías conservadoras en cáncer de mama precoz entre el 50 y el 80% y de BSGC del 100%<sup>23</sup>. También, se alejan de un metaanálisis publicado en 2018 de 10 ensayos clínicos con tratamiento antes de 2005, que mostró un aumento en el número de cirugías conservadoras (65% en el grupo de pacientes tratadas con neoadyuvancia frente al 49% de los realizados con adyuvancia)<sup>24</sup>.

Observamos a lo largo de los 10 años cómo se ha ido incorporando la quimioterapia postoperatoria en el arsenal terapéutico del cáncer de mama. En nuestro estudio, se debe fundamentalmente a la incorporación en el cáncer de mama triple negativo de un esquema sin antraciclinas, de forma que las pacientes que no alcanzaron RCp las recibían de forma adyuvante y a la adición de capecitabina en las pacientes que habían realizado tratamiento con antraciclinas y taxanos<sup>19</sup>.

En los últimos años son muchos los estudios que se realizan en vida real (RWD: Real Word Data), que resultan muy útiles para conocer la implementación progresiva de los diferentes tratamientos<sup>25</sup>.

## Conclusiones

En nuestra serie hemos tratado cada vez más casos con neoadyuvancia, siendo estos cada vez de mayor edad y hemos obtenido unas tasas de RCp en el subtipo HER2 progresivamente mejores.

Sin embargo, el número de cirugías conservadoras y de BSGC a pesar de ser progresivamente mayor a lo largo de los 10 años estudiados, resulta inferior a lo recomendado por las principales guías clínicas.

## Financiación

No ha sido necesaria financiación.

## Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Se ha obtenido la aprobación del Comité Ético de Investigación clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Princesa.

## Consentimiento del paciente

Los autores declaran que han obtenido el consentimiento del paciente para la publicación de este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España. 2021. ISBN:978-84-09-27704-9. Disponible en: <https://seom.org>
2. Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717. Disponible en: <http://hdl.handle.net/1854/LU-442537>.
3. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2021. *Breast Cancer*. [Consultado 10 julio 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org>
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2019;30:1194-220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
5. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Saez JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer 2018. *Clin Transl Oncol*. 2019;21:18-30. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6>.
6. Killelea BK, Yang VQ, Mouligan S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the ratio of breast conservation: results from the national cancer database. *J Am Coll Surg*. 2015;220:1063-9.
7. Diaz-Botero S, Espinosa-Bravo M, Goncalves VR, et al. Different prognostic implications of residual disease after neoadjuvant treatment: impact of Ki67 and site of response. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3831-7.
8. Colomer R, Saura C, Sanchez-Rovira P, et al. Neoadjuvant management of early breast cancer: a clinical and investigational position statement. *Oncologist*. 2019;24(5):603-11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0228>.
9. TNM 7ª Edition Breast Cancer (Adaptada de Edge SB et al.). The american joint committee on cancer: the 7th edition. Disponible en: <https://cancerstaging.org>.
10. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. 2015;28:1185-201. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.74>.
11. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor Her2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3676-85. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.0.032>.
12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with Her-2 positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel Her-2 negative cohort. *Lancet*. 2010;375:377-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4).
13. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in Her-2 positive breast cancer: results from the GepparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28:2024-31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451>.
14. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (Neosphere): a multicentre, open-label, phase-2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:791-800. [https://doi.org/10.1016/S1473-2015\(16\)001163-7](https://doi.org/10.1016/S1473-2015(16)001163-7).
15. Echevarria I, López-Tarruella S, Picornell A, et al. Pathological response in a triple-negative breast cancer cohort treated with neoadjuvant carboplatin and docetaxel according to Lehmann's

- refined classification. *Clin Cancer Res.* 2018;24(8):1845–52. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1912>.
16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
  17. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathological complete response in prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796–804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>.
  18. Swain S, Ewew M, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab and standard antracine and taxane based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER-2 positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Annals of Oncology.* 2018;29:646–53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773>.
  19. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs.* 2011;22:128–35. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32834120aa>.
  20. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (Neosphere): a multicentre, open-label, phase-2 randomized trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:791–800. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32834120aa>.
  21. Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER-2 positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Ann Oncol.* 2017;28:497–504. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw610>.
  22. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2309–34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>.
  23. Saura RM, Gimeno V, Blanco MC, et al. Desarrollo de indicadores de proceso y resultado y evaluación de la práctica asistencial oncológica. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional De Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm.2006/02, Disponible en. de tecnología i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007 <https://www.mscbs.gob.es>.
  24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet Oncol.* 2018;19:27–39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5).
  25. Corradini S, Rietz D, Pazos M, et al. Mastectomy or breast conserving therapy for early breast cancer in real-life clinical practice. Outcome comparison of 7565 cases. *Cancers.* 2019;11:160. <https://doi.org/10.3390/cancers11020160>.