



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

QUIMIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA: ¿POR QUÉ Y PARA QUIÉN?

Francisco Javier Estudillo Tejero

28/11/2019

INTRODUCCIÓN.

La terapia neoadyuvante en el cáncer de mama se define como el tratamiento sistémico del cáncer que se realiza antes del proceso quirúrgico. Tradicionalmente, el tratamiento neoadyuvante se ha basado en quimioterapia, sin embargo, en la actualidad hay un interés creciente en expandir el papel de la terapia hormonal en ciertos subgrupos de pacientes.

OBJETIVOS.

El principal objetivo del tratamiento sistémico en el cáncer de mama no metastásico es reducir el riesgo de recidiva de la enfermedad a distancia. Si bien, el objetivo complementario, al administrarlo previo a la cirugía, es reducir el tamaño del tumor, permitiendo una cirugía menos agresiva en la mama y/o axila, y disminuyendo por lo tanto el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y mejorando los resultados estéticos.

Otro objetivo colateral a su empleo es la evaluación temprana de la efectividad del tratamiento sistémico. Así pues, la presencia, ausencia o la progresión de tumor residual tras quimioterapia neoadyuvante (QTN) es un factor pronóstico importante para el riesgo de recurrencia, sobre todo en tumores triple negativos y en los que sobreexpresan el factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2+).

Por último, el tratamiento neoadyuvante brinda la posibilidad del avance científico, ya que permite obtener imágenes, muestras de tumor y de sangre antes, durante y después de la cirugía, pudiendo ayudar a encontrar biomarcadores específicos de tumores o de pacientes que valoren la respuesta o la resistencia al tratamiento sistémico.

SELECCIÓN DE PACIENTES.

Como ya se mencionó anteriormente, el tratamiento neoadyuvante estaba basado fundamentalmente en la aplicación de fármacos quimioterápicos. Sin embargo, estudios más actuales han tratado de resaltar el papel de la terapia hormonal neoadyuvante como una alternativa a la quimioterapia en cánceres con receptores hormonales positivos (RH +), sobre todo en mujeres postmenopáusicas. El hecho de que se aplique quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante depende de muchos factores como la edad y la comorbilidad de la paciente, el estadio de la enfermedad, las características del tumor (grado e intensidad de expresión de receptores de estrógeno y progesterona o Ki67) o la aplicación de pruebas genómicas como el Oncotype DX entre otras.

¿Quiénes son las pacientes candidatas a tratamiento neoadyuvante? Tradicionalmente el grupo de pacientes que se sometían a este tipo de tratamiento sistémico eran aquellas en las que la enfermedad se encontraba localmente avanzada, aunque en la actualidad, y con los objetivos anteriormente mencionados, se aplica en las siguientes situaciones^{1,2}:

➤ Cáncer de mama localmente avanzado

Aquellas pacientes que presenten un cáncer de mama cuyo estadio sea \geq III o cuyo tamaño tumoral sea >5 cm ($T \geq 3$) sin importar la inmunohistoquímica tumoral son candidatas ideales al tratamiento neoadyuvante.

➤ Casos seleccionados de cáncer de mama en estadio precoz

En los casos en los que el cáncer se encuentre en un estadio precoz (I o II) y la cirugía conservadora no es posible, debido por ejemplo a una relación tumor/mama elevada o a unos previsibles resultados estéticos negativos, se ha de plantear tratamiento neoadyuvante.

Además, a los tumores triple negativos más pequeños (T1c) o HER2 + también se les puede ofertar terapia neoadyuvante, ya que estos casos suelen ser partidarios de tratamiento adyuvante tras la cirugía, previéndose además una buena respuesta a quimioterapia.

➤ **Cáncer de mama con ganglios positivos**

Pacientes con cáncer de mama en estadio precoz, independientemente del tamaño tumoral, que presentan ganglios axilares metastásicos limitados (N1) son candidatas a terapia neoadyuvante. Esto es así debido a que se ha comprobado que la aplicación del tratamiento prequirúrgico convierte frecuentemente a las pacientes N1 en N0, pudiendo tratarse dichas pacientes con la técnica del ganglio centinela e irradiación ganglionar regional, disminuyendo de esta forma la radicalidad de la cirugía y sus efectos adversos (linfedema, infecciones, disminución de la movilidad, etc).

➤ **Contraindicación temporal para la cirugía**

El tratamiento neoadyuvante es una opción para las pacientes que temporalmente tienen una contraindicación para someterse a una intervención quirúrgica, pero en las que se prevé realizar con posterioridad.

**NEOADYUVANCIA: QUIMIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA.
RESULTADOS**

Quimioterapia

La quimioterapia continúa siendo el principal tratamiento neoadyuvante utilizado en el cáncer de mama, principalmente en tumores más agresivos o que expresan HER2. Su aplicación se asocia con altas tasas de respuesta clínica y de cirugía conservadora. Sin embargo, hay que resaltar que la mayoría de los estudios con más peso en el ámbito han demostrado que la administración de QTN vs quimioterapia adyuvante (QTA) muestran resultados similares en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y recurrencia de enfermedad a distancia³⁻⁵.

La QTN adquiere un papel protagonista en el tratamiento sistémico de la enfermedad cuando se prevé que el tumor tendrá una buena respuesta. Los

principales factores que utilizamos en la práctica clínica para ello se describen a continuación⁶⁻⁷:

- Alto grado histológico.
- Receptores hormonales negativos.
- Elevada proliferación tumoral (Ki67 >20%).
- Sobreexpresión de HER2.
- Infiltrado inflamatorio.

La valoración de los distintos regímenes quimioterápicos y su efectividad no es el principal objetivo de estudio de esta clase. Sin embargo, debemos nombrar dos de los grandes grupos terapéuticos: regímenes basados en antraciclinas como doxorubicina y ciclofosfamida seguidos o precedidos por un taxano (docetaxel o paclitaxel) y regímenes libres de antraciclinas como ciclofosfamida y docetaxel. El primero de los grupos es el preferido, si bien, en mujeres en las que los posibles efectos cardiotóxicos de las antraciclinas son una preocupación o contraindicación importante, se prefiere el segundo grupo.

Por último, existen ensayos clínicos que están introduciendo nuevas armas terapéuticas, aunque en la actualidad están en fase experimental y no se debe aplicar a la práctica clínica. Algunas de estas novedades incluyen a los inhibidores de la angiogénesis como el bevacizumab, la adición de otro quimioterápico como el carboplatino o capecitabina entre otros o la terapia secuencial ajustada a la respuesta.

Hormonoterapia: cáncer de mama con receptores hormonales positivos

El cáncer de mama que expresa RH + es el subtipo de tumor mamario más frecuente, comprendiendo el 70-88% de todos ellos. Debemos recordar que este tipo de tumores, y en concreto, aquellos que son HER2 negativos, son menos propensos a responder a la quimioterapia y a conseguir menor tasa de respuesta patológica completa en comparación con tumores más agresivos^{2,8} y que, generalmente, se prefiere la cirugía como tratamiento primario, ya que estas pacientes suelen tener buenos resultados quirúrgicos.

Como veremos posteriormente, existen biomarcadores que se encuentran aún en fase de investigación y no deben ser aplicados en la práctica clínica de

momento, los cuales tratan de predecir las pacientes que se podrían beneficiar de tratamiento hormonal neoadyuvante. Lo que si se usa y se corresponde con una buena respuesta a la hormonoterapia, como ya hemos mencionado, son los factores inmunohistoquímicos, tales como la expresión de forma intensa de receptores hormonales (por ejemplo, la expresión de $\geq 50\%$ de receptores de estrógenos o un score en la clasificación de Allred de 7 u 8) o un índice de proliferación bajo (Ki67 $\leq 10-15\%$). En un estudio de 324 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que expresan RH, se asignó aleatoriamente a tratamiento neoadyuvante durante cuatro meses a dos grupos de pacientes, uno de ellos recibió tratamiento con tamoxifeno y el otro con letrozol. La tasa de respuesta entre aquellas con una puntuación de 7 a 8 en el score de Allred fueron superiores al 60% para el grupo de pacientes que recibió letrozol y aproximadamente del 30 al 45% para el grupo que hizo lo propio con el tamoxifeno, mientras que la tasa de respuesta a tamoxifeno para pacientes con una puntuación de 0 a 2 en la escala de Allred fueron del 0%⁸.

Cáncer de mama RH + y HER2 negativo

➤ Mujeres premenopáusicas

En caso de ser preciso el tratamiento neoadyuvante, la aplicación de quimioterapia presenta mejores resultados que la hormonoterapia. Si la paciente no desea quimioterapia o no es candidata a ella, debemos ofrecer tratamiento quirúrgico. Si dicha paciente muestra preocupación ante una posible cirugía radical, se le puede ofertar tratamiento hormonal neoadyuvante, pero informando que los resultados son peores a la quimioterapia⁹.

Los únicos datos disponibles en cuanto a la hormonoterapia neoadyuvante en mujeres premenopáusicas se limitan a ensayos clínicos en fase II. Alba et al⁹ demostró tasas de respuesta del 75% en las mujeres premenopáusicas que se sometieron a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia frente al 44% de respuesta que se obtuvo en el grupo tratado con hormonoterapia. En dicho estudio, los quimioterápicos empleados fueron Epirubicina + Ciclifosfamida 4 ciclos seguido de docetaxel 4 ciclos, mientras que el grupo tratado con hormonoterapia recibió exemestano + goserelina (análogo de la GnRH).

➤ **Mujeres postmenopáusicas**

Tradicionalmente, el tratamiento hormonal prequirúrgico se reservaba para las pacientes que tenían una comorbilidad importante en las que la quimioterapia no sería bien tolerada. Sin embargo, se ha comprobado que en el grupo de pacientes que tienen cáncer de mama que expresa intensamente receptores hormonales positivos y que no expresan HER2 es en las que la hormonoterapia neoadyuvante se ha convertido en una alternativa viable.

Un metaanálisis que incluyó a 20 ensayos clínicos randomizados, con un total de 3490 pacientes, en el que al menos uno de los brazos recibió hormonoterapia neoadyuvante con inhibidores de la aromatasa consiguió tasas de respuesta y de cirugía conservadora similares a la QTN, con una menor tasa de toxicidad. Además, podría permitir mejores resultados quirúrgicos y estéticos¹⁰. Sin embargo, los datos de supervivencia con hormonoterapia neoadyuvante, a día de hoy, aún no están disponibles⁹⁻¹².

Uno de los ensayos incluidos en el anterior metaanálisis, Semiglazov et al.¹¹, asignó aleatoriamente a 239 mujeres con cáncer de mama que expresan receptores hormonales en estadio II-III a recibir tratamiento neoadyuvante con inhibidores de la aromatasa (exemestano o anastrozol) durante tres meses vs QTN (cuatro ciclos de doxorrubicina + paclitaxel). No encontraron diferencias en las tasas de respuesta general entre exemestano, anastrozol o quimioterapia. Tampoco encontraron diferencias en cuanto a la tasa de respuesta patológica completa (3% en el grupo de hormonoterapia y 6% en el de quimioterapia) ni en la tasa de recurrencia local a largo plazo (3.3% vs 3.4% respectivamente). Sin embargo, si se halló una diferencia significativa en cuanto a la tasa de cirugía conservadora, ya que a un 33% de las pacientes que realizaron tratamiento con hormonoterapia se les realizó cirugía conservadora frente al 24% en el grupo de las que recibieron quimioterapia. Por último, el grupo que recibió quimioterapia presentó más efectos adversos, incluyendo neutropenia (43%), neuropatía (30%) y alopecia (79%). Los efectos adversos más frecuentes en el otro grupo de pacientes fueron sofocos, fatiga y metrorragia.

Disponemos de pocos datos de control a largo plazo en pacientes sometidas a hormonoterapia neoadyuvante. Dixon et al¹³ reclutaron a 242 pacientes, cuya

edad media fue de 76 años, sometidas a hormonoterapia y posterior cirugía conservadora. El 78% de ellas (182 de las 242) recibieron radioterapia postquirúrgica y en ellas, la tasa de recurrencia local a los 5 años fue del 2%.

Cáncer de mama RH + y HER2 positivo

Los tumores de mama que expresan HER2 presentan una mayor sensibilidad a la quimioterapia, independientemente de que se emplee terapia dirigida frente al receptor HER2. En este último caso, la combinación de QTN + terapia dirigida frente al HER2, ha demostrado incrementar la tasa de respuesta patológica completa. Por todo ello, el papel que desempeña la hormonoterapia neoadyuvante en este tipo de tumores queda en un segundo plano.

Hormonoterapia neoadyuvante: armas terapéuticas

Los estudios actuales afirman que en mujeres menopáusicas el fármaco usado para realizar tratamiento neoadyuvante deben ser los inhibidores de la aromatasa, por encima del tamoxifeno, obteniéndose una tasa de respuesta clínica, una tasa de respuesta radiológica y una tasa de cirugía conservadora más alta en las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa (usando cualquiera de ellos ya que son igualmente efectivos) comparado con tamoxifeno. Por último, si una paciente no tolera los inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, en pacientes con fractura osteoporótica), el empleo del tamoxifeno es una alternativa razonable^{10,14}.

Combinación de hormonoterapia y quimioterapia neoadyuvante:

La combinación de quimioterapia, hormonoterapia y de terapia con agentes dirigidos en el cáncer de mama hoy en día es factible, pero no debe extenderse más allá de ensayos clínicos dado el desconocimiento en cuanto a términos de supervivencia y de toxicidad. Actualmente existen varios ensayos clínicos en curso investigando el papel de la terapia combinada, incluida la combinación de inhibidores de la aromatasa con inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina 4/6 (CDK 4/6), inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y con otros fármacos hormonoterápicos. De forma general, los ensayos parecen concluir que la terapia combinada se asocia con una tasa de respuesta más alta que cuando aplicamos hormonoterapia exclusivamente mediante un solo fármaco.

Mohammadianpanah M et al¹⁵ asignó a 101 mujeres postmenopáusicas aleatoriamente a tratamiento neoadyuvante con letrozol combinado con quimioterapia versus tratamiento quimioterápico exclusivamente. Los resultados concluyeron que la terapia combinada presentó una tasa de respuesta clínica más alta (28% vs 10%) y una tasa de respuesta patológica completa mayor (26% vs 10%) que la quimioterapia en monoterapia.

En cuanto a la aplicación conjunta de hormonoterapia con la terapia dirigida, se encuentra también en fase experimental y en este caso, la combinación no ha demostrado superioridad frente a la quimioterapia^{16,17}.

Hormonoterapia neoadyuvante: duración del tratamiento

En general, la respuesta a la terapia hormonal puede no hacerse evidente hasta pasados tres o cuatro meses desde el inicio, pudiéndose lograr la respuesta máxima mucho más tarde. Por lo tanto, aunque la planificación del tratamiento parte de una duración de entre 4 y 6 meses, ésta debe individualizarse, de tal forma que, si en algún momento ocurre una progresión de la enfermedad, se debe proceder a realizar un tratamiento quirúrgico de rescate. Si no se da una progresión de la enfermedad¹⁸:

- Si el tumor es susceptible a cirugía conservadora en 4-6 meses se llevará a cabo.
- Si el tumor permanece estable o disminuye, pero aún no es candidato a cirugía conservadora, habrá que valorar el riesgo de ampliar la duración del tratamiento neoadyuvante a 12 meses con monitorización clínica de la respuesta. Dixon et al¹⁸ reclutaron 182 pacientes con cáncer de mama con expresión de receptores hormonales localmente avanzado o que requerían mastectomía al diagnóstico; el tratamiento con letrozol durante más de 3 meses aumentó el porcentaje de pacientes candidatas a cirugía conservadora del 60 al 72%, mientras que solo el 2% de las pacientes experimentaron progresión de la enfermedad. La duración del tratamiento varió desde 6 hasta más de 24 meses.

SEGUIMIENTO DURANTE LA NEOADYUVANCIA

Las pacientes que se someten a tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama deben someterse a evaluaciones clínicas periódicas durante el

tratamiento para evaluar la respuesta y asegurarse de que su tumor no progresa. Sin embargo, no existen pautas formales que rijan este procedimiento, aunque las principales guías coinciden en lo siguiente:

- Realizar un examen clínico cada dos o cuatro semanas (es decir, antes de cada ciclo de tratamiento) que incluya mama afectada y axila ipsilateral.
- Las pruebas de imagen (ecografía/mamografía/RMN) deben realizarse si se sospecha progresión de la enfermedad (en función del examen clínico o de los síntomas) o en un contexto de un ensayo clínico. Es necesario resaltar que la respuesta radiológica puede ir por detrás de la clínica.
- No se deben realizar biopsias rutinarias del tumor, excepto en aquellos casos de ensayos clínicos en los que se pretenda encontrar marcadores.

EVALUACIÓN TRAS LA NEOADYUVANCIA

Tras la finalización del tratamiento neoadyuvante, se debe dar paso al siguiente escalón terapéutico en el cáncer de mama, que no es otro que el quirúrgico. Este debe realizarse tan pronto como el paciente se haya recuperado de las posibles toxicidades del tratamiento sistémico, generalmente dentro de las 3-6 primeras semanas.

Pero antes, se debe comprobar la respuesta del tumor al tratamiento realizado. Para ello, nos serviremos del examen clínico en aquellos casos en los que el tumor sea palpable, y de pruebas de imagen. En este grupo, se recomiendan el uso combinado o de forma única de ecografía (mamária y axilar si había afectación previa), mamografía y RMN. Actual y recientemente se ha incorporado el PET, sin embargo, este último no es lo suficientemente sensible como para evaluar de forma certera la enfermedad residual. La RMN tiene especial interés debido a que es la prueba radiológica que mejor se correlaciona con el verdadero tamaño tumoral tras el tratamiento neoadyuvante, aunque en ocasiones puede sobreestimarlos (orientando a cirugías excesivas) o infraestimarlos (con el riesgo de dejar enfermedad residual). Además, permite definir mejor la extensión de la enfermedad, ayudando a determinar mejor la planificación y el abordaje quirúrgico².

A pesar de todo, debemos concluir que la correlación entre las medidas del tumor mediante exploración clínica, técnicas de imagen (ecografía, RMN y mamografía) y el tamaño del tumor en el análisis anatomopatológico final postquirúrgico es modesta. En un metaanálisis realizado en el año 2010 que incluía a 25 estudios y a un total de 1212 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante concluyó que la RMN tiene una alta especificidad (91%) para predecir la tasa de respuesta patológica completa, pero, sin embargo, presenta una baja sensibilidad para ello (63%)¹⁹. La falta de concordancia entre la evaluación clínica y patológica de la respuesta puede deberse a los patrones variables de respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante, que varía desde la contracción simétrica alrededor de un núcleo central (que puede contener tumor residual o tejido fibrótico) hasta la resolución completa del nódulo, a pesar de la persistencia de focos microscópicos de cáncer residual invasivo.

Para concluir, una respuesta patológica completa en mama y axila se correlaciona con una mayor supervivencia²⁰.

MARCADORES EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON HORMONOTERAPIA

Existen estudios actuales que tratan de encontrar y correlacionar una serie de marcadores con la respuesta a la hormonoterapia. El objetivo es predecir cuales son las pacientes que tienen más posibilidades de beneficiarse de dicho tratamiento.

➤ **Biomarcadores predictivos: expresión génica**

- Oncotype Dx: en los pacientes con una puntuación baja en dicho test genómico, se ha observado una tasa de respuesta más alta a hormonoterapia en comparación con aquellas que presentan una puntuación intermedia o alta.

➤ **Marcadores de respuesta:**

- Respuesta patológica completa: es una medida de eficacia del tratamiento neoadyuvante, pero es posible que no refleje completamente el grado de respuesta a hormonoterapia. La QNA produce más respuestas patológicas completas y un tipo de respuesta en el que dejan más focos tumorales residuales dispersos que la terapia

hormonal. Por otro lado, se observan tasas más altas de cicatrización central con la hormonoterapia. Esta distinta forma de actuar que tienen QNA y hormonoterapia podrían afectar a la historia natural de la enfermedad.

- Existen otros múltiples marcadores que se encuentran aún en fase de experimentación y requieren de una validación y correlación prospectiva con el resultado clínico antes de su incorporación a la práctica clínica, como por ejemplo el Índice Pronóstico Endocrino Preoperatorio (PEPI Score), que tiene en cuenta el tipo de tumor, la afectación ganglionar, el nivel de expresión de receptores de estrógenos y el Ki67 después de hormonoterapia neoadyuvante, así como la medición del Ki67 antes y durante el tratamiento.

CONCLUSIONES

- La terapia neoadyuvante del cáncer de mama se define como el tratamiento sistémico que se realiza previo al abordaje quirúrgico definitivo. Tradicionalmente, se ha basado en el empleo de quimioterapia, pero actualmente la hormonoterapia es otra considerable opción terapéutica en ciertos grupos de pacientes.
- El principal objetivo del tratamiento sistémico en el cáncer de mama no metastásico es reducir el riesgo de recurrencia de enfermedad a distancia. Su empleo como neoadyuvancia permite además reducir el tumor, lo que permite una cirugía menos agresiva, mejores resultados estéticos y menores complicaciones postoperatorias.
- Las principales candidatas a tratamiento neoadyuvante son aquellas que presentan cáncer de mama localmente avanzado, las que tienen contraindicaciones temporales para la cirugía y las que presentan una enfermedad con un estadio precoz en las que la cirugía conservadora no es posible.
- De forma general, se prefiere el uso de quimioterapia neoadyuvante, sobre todo en tumores que presentan un grado histológico elevado, que

no expresa receptores hormonales, que tienen un alto índice de proliferación y que sobreexpresan HER2.

- Para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RH+ candidatas a tratamiento neoadyuvante se prefiere quimioterapia en lugar de hormonoterapia.
- En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RH+ candidatas a tratamiento neoadyuvante también se prefiere la quimioterapia de forma general, salvo que presenten comorbilidades importantes, debiéndose usar hormonoterapia. Para aquellos tumores que expresen intensamente RH y no sobreexpresen HER2, la hormonoterapia es otra opción terapéutica equitativa a la quimioterapia.
- En las mujeres postmenopáusicas en las que se aplica hormonoterapia neoadyuvante se han hallado tasas de respuesta similares a la quimioterapia, aunque puede conllevar más tiempo en lograr dicha respuesta. Los datos de supervivencia que comparan hormonoterapia con quimioterapia aún no están disponibles.
- Los estudios confirman mejores resultados con los inhibidores de la aromatasa frente al tamoxifeno. La duración del tratamiento oscila entre 4 y 6 meses, pudiéndose prolongar más.
- Una vez completado el tratamiento neoadyuvante, es necesario realizar un examen físico para evaluar la respuesta. Los estudios de imagen (RMN/mamografía/ecografía) ayudan a definir y guiar el abordaje quirúrgico.
- En las pacientes que experimentan progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante y que son operables con tumorectomía o mastectomía se debe detener el tratamiento y realizar una cirugía de rescate. Si el tumor es inoperable, debemos cambiar el tratamiento sistémico.

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN TNM Y POR ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA².

- **Clasificación TNM (Categoría T)**

Categoría T	Descripción
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis(DCIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (LCIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis(Paget)	Enfermedad de Paget sin carcinoma infiltrante asociado
T1	Tumor de ≤ 2 cm de diámetro máximo
T1 mic	Microinvasión, 0,1 cm de dimensión máxima
T1a	Tumor $>0,1$ cm pero $\leq 0,5$ cm de dimensión máxima
T1b	Tumor $>0,5$ cm pero ≤ 1 cm de dimensión máxima
T1c	Tumor >1 cm pero ≤ 2 cm de dimensión máxima
T2	Tumor >2 cm pero ≤ 5 cm de dimensión máxima
T3	Tumor >5 cm de dimensión máxima
T4	
T4a	Extensión a pared torácica (sin incluir pectoral)
T4b	Edema (piel de naranja), ulceración de la piel o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

- **Clasificación TNM (Categoría N)**

Categoría N	Descripción
Nx	No pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles nivel I, II axilar
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales fijos o adheridos entre sí del nivel I, II o en mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
N2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras
N2b	Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares del nivel I-II o metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con afectación de los niveles I y II o metástasis supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación simultánea de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares
N3b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

*Detectadas por técnicas de imagen o exploración clínica

- **Clasificación TNM (Categoría M)**

Categoría M	Descripción
Mx	No puede ser evaluado
M0	Sin metástasis sistémicas demostrables
M1	Metástasis sistémicas presentes

- **Clasificación por estadios**

Estadio	Descripción
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Estadio IIIC	Cualquier T, N3 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

BIBLIOGRAFÍA

1. Schott A, Hayes D. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15):1747-9.
2. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid. 2017.
3. Gralow J, Burstein H, Wood W, Hortobagyi G, Gianni L, Von Minckwitz G et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008; 26(5):814-9.
4. Rastogi P, Anderson S, Bear H, Geyer C, Kahlenberg M, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008; 26(5):778-85.
5. Carey L, Winer E. Defining success in neoadjuvant breast cancer trials. *Lancet.* 2014; 384(9938):115-6.
6. Lips E, Michaut M, Hoogstraat M, Mulder L, Besselink N, Koudijs M et al. Next generation sequencing of triple negative breast cancer to find predictors for chemotherapy response. *Breast Cancer Res.* 2015; 17(1):134.
7. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015; 26(2):259-71.
8. Ellis M, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(18):3808-16.
9. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa A, Chacon J et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancerpatients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of Oncology.* 2012; 23: 3069–3074.

10. Spring LM, Gupta A, Reynolds K, Gadd M, Ellisen L, Isakoff S, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(11):1477-1486.
11. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan G, Ziltsova E, Ivanov V, Bozhok A, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007; 110(2): 244-54.
12. Palmieri C, Cleator S, Kilburn L, Kim S, Ahn S, Beresford M et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 148(3):581-90.
13. Dixon J, Renshaw L, Keys J, Leeper A, Williams L, Evans D. Abstract P1-12-05: Factors Affecting Local Recurrence after Breast Conserving Surgery Following Neoadjuvant Endocrine Therapy with Letrozole. *Cancer Res.* 2010; 70(24): P1-12-05.
14. Leal F, Liutti V, Antunes Dos Santos V, Novis de Figueiredo M, Macedo L, Rinck Junior J et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2015; 24(4): 406-12.
15. Mohammadianpanah M, Ashouri Y, Hoseini S, Amadloo N, Talei A, Tahmasebi S et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 132(3):853-61.
16. Saura C, Hlauschek D, Oliveira M, Zardavas D, Jallitsch-Halper A, de la Peña L et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9):1226-1238.
17. Hurvitz S, Abad M, Rostorfer R, Chan D, Egle D, Huang C et al. Interim results from neoMONARCH: A neoadjuvant phase II study of

-
- abemaciclib in postmenopausal women with HR + /HER2- breast cancer (BC). *Ann Oncol.* 2016; 27(6):1-36.
18. Dixon J, Renshaw L, Macaskill E, Young O, Murray J, Cameron D et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113(1):145-51.
19. Yuan Y, Chen X, Liu S, Shen K. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195(1):260-8.
20. Spring L, Fell G, Arfe A, Trippa L, Greenup R, Reynolds K et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. *Cancer Res.* 2019; 79(4): GS2-03.