

Consideraciones estratégicas prequirúrgicas en neoadyuvancia en cáncer de mama

J. de León Carrillo, Antonio Piñero Madrona, Aida García Arreza, José M^a Sousa Vaquero, María Fernández Venegas. Lina Alfaro Galán. Luis Madrid Rondón. Francisco Villanueva Martínez
Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Unidad de Mama de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

Concepto

Es aquel TSP administrado tras el diagnóstico histológico del cáncer y previo al tratamiento locoregional quirúrgico o Radioterápico (RT). (Luque) (1)

Sinonimos

En la literatura medica utilizamos diferentes nominaciones para referirnos a las distintas opciones terapéuticas oncológicas medicas, utilizadas antes de la cirugía del cáncer de mama: Quimioterapia (QT) preoperatoria, QT de inducción, QT primaria o TSP (Tratamiento Sistémico Primario), siendo este termino el mas adecuado, al contemplar las tres modalidades terapéuticas medicas: quimioterapia, terapias con medicamentos biológicos antidiaria y hormonoterapia. El termino de QT neoadyuvante, esta reservado al TSP de tumores operables no subsidiarios de tratamiento conservador por su tamaño en relación con el volumen mamario.

Indicaciones

Clásicamente el TSP era utilizado como tratamiento en los canceres de mama localmente avanzados (CLAM) e inflamatorios, o con afectación masiva axilar y/o supraclavicular con edema del brazo. (Hortobagyi) (2)

Hoy su indicación se ha ampliado al Cáncer de mama operable, termino introducido por Haagensen (3), es el Cáncer de mama técnicamente operable, que por su tamaño son subsidiarios de Mastectomía y tras TSP son candidatas a Cirugía Conservadora: Tumores T₂, mayores de 2cm, con desproporción de volumen mamario y tumoral, en los que la cirugía conservadora llevaría un resultado a priori insatisfactorio (B.

Acea) (4) y tumores T₃, mayores de 5 cm en los que la indicación de mastectomía es obvia. (NCCN V.2.2011) (5)

La Guía de consenso del panel de expertos, considera indicado el TSP en todos los casos de canceres de mama operables que tras su evaluación clínico-patológica son subsidiarias de tratamiento QT adyuvante (Kaufman M). (6)

La secuencia entre administrar la quimioterapia antes o después del tratamiento quirúrgico no conllevaba diferencias significativas en el pronóstico: describiéndose ventajas añadidas al utilizar el tratamiento sistémico antes que el quirúrgico. (Wolmark) (7)

Objetivos

- Objetivo principal: lograr la disminución del tamaño tumoral para conseguir el mayor número posible de pacientes candidatas a cirugía conservadora. Hasta un 25% (Revision Cochrane Mieog) (8)
- Aumentar la Supervivencia Global de las pacientes: al tratar de erradicar la enfermedad metastásica subclínica. (8)
- Tumor primario como marcador vivo e inmediato de Quimiosensibilidad: Valora rápidamente la utilidad de nuevos fármacos o esquemas terapéuticos, sin tener que esperar años los datos de Supervivencia. (Waljee) (9)

Aunque todos los ensayos confirman que no existen diferencias en cuanto a la Supervivencia Libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia Global (SG) entre la QT adyuvante y el TSP, (8) "La Respuesta patológica completa es un valor pronostico añadido y conlleva mayor Supervivencia" (NSABP B-18 y B-27) (7,10)

Esquemas terapeuticos

Se han descrito múltiples esquemas terapéuticos en TSP, pero esta demostrado que la asociación de Adriamicina y Taxanos consiguen mayores índices de RCP, con mejores resultados con esquemas secuenciales, administrando toda la QT antes

Correspondencia: José de León Carrillo. Unidad de Mama. Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla

de la cirugía en ausencia de progresión (NSABP B-18 y B-27) (7,10,11)

Los Tumores con sobreexpresión de C-Erb-B2, la asociación de Trastuzumab a la QT eleva significativamente la posibilidad de obtener una RCP, con una RRC 94% y RCP 39%. NOAH trial (Gianni) (12)

Lapatinib: Ac. Anti Erb-B1 y Erb-B2, inhibidor del dominio de la Tirosin-cinasa de EGFR presenta una RRC 77% y RCP 17%. NEOALTTO . (Baselga) (13)

La administración de tratamiento Hormonal no debe ser concurrente con la QT y debe hacerse una vez finalizada la QT por aumentar los efectos indeseables.(GEPARDO). (14)

La hormonoterapia primaria esta contemplada en mujeres postmenopáusicas, mayores, con comorbilidades, con tumores bien diferenciados y con alta positividad de Receptores Hormonales, sobre todo en lo que respecta a la menor toxicidad y menos efectos adversos de este tipo de tratamiento comparado con la quimioterapia.

En general, se suele observar una respuesta de entre el 35 y el 50%, aunque menos de un 5% de los casos alcanza la remisión patológica completa. La duración óptima del tratamiento sería de entre 4 y 6 meses y los resultados son más satisfactorios utilizando inhibidores de la Aromatasa: Anastrozol, Letrozol o Exemestano, en comparación con Tamoxifeno, aunque queda por definir el papel de estos agentes en estudios como el ACOSOG Z1031. Smith (15) Ellis. (16)

Factores predictivos de respuesta:

- Histología: los carcinomas ductales responden mejor que los lobulillares. (Cristofanilli)(17)
- Tamaño y multicentricidad: mejor respuesta RCP en tumores de menor tamaño, siendo un factor limitante la Multicentricidad tumoral y los tumores con un componente intraductal extenso con amplias áreas de microcalcificaciones que contraindican el tratamiento conservador posterior.
- Grado histológico: Los de mayor grado G3 son mas quimiosensibles. (Aranda)(18)
- Alta actividad proliferativa: Ki 67 elevado son mas sensibles. (18)
- Receptores Hormonales: la negatividad de receptores es un factor predictor de respuesta independiente, siendo más respondedores a la QT (18),(Chang)(19)
- Sobreexpresión de C-erb-B2: factor de respuesta a Trastuzumab y ó Lapatinib.(12,13,18)
- Fenotipos tumorales: HER-2, los basal-like, triples negativos son mas más sensibles que los Luminales A, estos con una escasa respuesta de un 5%. (18,19)
- Perfiles de expresión génica combinados con el desarrollo de métodos cuantitativos más precisos para evaluar la respuesta patológica constituyen una poderosa herramienta para identificar genes que contribuyan a una mejor selección de los tratamientos disponibles. Entre los estudiados como predictores de respuesta con mejores resultados estarían el Genomic grade index (32), el perfil de proliferación y de la vía E2F3, el predictor de 30 genes del MDACC, especialmente si se aplican sobre casos con parámetros convencionales bien definidos.

Firmas genómicas como la basada en 70 genes (Maprint) y la clasificación en subtipos moleculares que puede aplicarse en material fijado e incluido en parafina también parecen aportar información en Neoadyuvancia (18,20,21).

Evaluación de la respuesta

El TSP nos permite realizar un tratamiento conservador en pacientes subsidiarias de mastectomía en un 25%. (9) con tasa de recurrencia local que varían entre el 5 y el 16% a 5 años y entre el 3 y el 24% a 10 años .(Yadav).(22)

Tenemos que considerar que puede existir una progresión tumoral hasta un 3-7% de las pacientes lo que nos permite con la valoración clínica de respuesta modificar precozmente las pautas de tratamiento (Buchholz) (23), Caudle AS (24), OsaKo (25).

La respuesta tumoral puede ser concéntrica, que es la más favorable y plantea mejores posibilidades terapéuticas quirúrgicas que la respuesta parcheada o fragmentada, en los que los límites y el tamaño tumoral son mas difíciles de definir.

La valoración clínico radiológica de la respuesta es de vital importancia y es perentorio una minuciosa exploración clínica de la paciente en todos los controles realizados.

La paciente debe tener un estudio basal radiológico con Mamografía, ecografía mamaria y axilar y RM con estudio dinámico de las lesiones, con un marcaje de las mismas con dispositivos radiopacos, en el centro de la lesión y márgenes para facilitar su control posterior, es aconsejable un estudio al final del tratamiento, aunque algunos autores recomiendan estudios intermedios para monitorizar la respuesta. ((Padhani) (26)

La mamografía tiene sus limitaciones en las mamas de alta densidad en los que las lesiones son difícilmente evaluadas, destacando la valoración de las microcalcificaciones asociadas al tumor que en muchas ocasiones pueden progresar por la necrosis tumoral y persistirán a pesar de una respuesta terapéutica.

La ecografía tiene un papel complementario sobre todo en el contexto de mamas de alta densidad, con una evaluación mas aproximada del tamaño tumoral, es fundamental la información que aporta del estudio axilar, identificando ganglios sospechosos con desestructuración morfológica y facilitando la realización de PAAF y BAG de los mismos.

La RM es el estudio radiológico de elección en la valoración del cáncer tratado con TSP, (Chen)(27) con una correlación patológica del 0,78-0,98. Permite observar cambios de tamaño, distribución del tumor

(multifocalidad y multicentricidad) y cambios en la captación del contraste por la destrucción de la neo angiogénesis, consecuentemente disminución del realce. La valoración de respuesta es mas fiable en tumores con reducción concéntrica que en aquellos con distribución parcheada.

Limitaciones de la RM:

Falsos positivos: los cambios secundarios a QT como fibrosis, necrosis o inflamación pueden simular captación tumoral.

Falsos negativos: CDIS y Carcinoma Lobulillar o tumores con respuesta parcheada a veces la RM no demuestra focos

residuales que si se evidencian en el estudio patológico, secundario a la disminución del realce por la destrucción de la vascularización y de la permeabilidad vascular inducida por la QT o al microscópico tamaño de la enfermedad residual.

Otra técnica morfológico-funcional propuesta para valorar la respuesta a la TSP es la PET-TC con 18-FDG. La variación en el SUV, incluso tras el primer ciclo, sería un parámetro predictivo de la respuesta final, y permite distinguir entre tejido cicatricial, radionecrosis y tumor residual (KolesniKov) (28)

De todas formas debe remarcar que una respuesta clínico-radiológica completa, a veces, puede enmascarar una enfermedad residual microscópica, por lo que no es excusa para no realizar un correcto tratamiento quirúrgico local en la mama tras TSP, observándose al hacerlo menores índices de recurrencia local que en pacientes tratadas sólo con TSP y radioterapia adyuvante. Mauri (29)

La presencia de RPC constituye un indicador de buen pronóstico y se define como la ausencia de enfermedad neoplásica tras TSP. (Aranda) (18)

Existen diferentes métodos para cuantificar la respuesta patológica, uno de los más utilizados es el método de Miller y Payne (30), basado en determinar el cambio de la densidad celular en el tumor en relación con la observada en la BAG/BAV previa a tratamiento. La persistencia de componente in situ postratamiento se considera RPC. En casos de respuesta patológica casi completa puede identificarse solamente carcinoma residual en forma de invasión Linfovacular. En el método de Miller y Payne se valora por separado el estado ganglionar clasificado en 4 grupos¹⁴. En la valoración se tiene en cuenta si existe enfermedad metastásica con cambios secundarios a TSP o signos de respuesta en los ganglios linfáticos sin neoplasia residual.

Evaluación de respuesta patológica (Miller y Payne)³⁰

- G1 Cambios celulares mínimos sin reducción de la densidad celular
- G2 Disminución discreta de la celularidad tumoral infiltrante inferior al 30% de la masa tumoral
- G3 Disminución significativa de la celularidad tumoral infiltrante entre el 30–90% de la masa tumoral
- G4 Disminución marcada de la celularidad tumoral infiltrante mayor del 90% de la masa tumoral con persistencia exclusiva de focos microscópicos
- G5 Ausencia de celularidad tumoral infiltrante en la mama

Valoración ganglionar (Miller y Payne)³⁰

- Tipo A: Ganglios linfáticos sin metástasis
- Tipo B: Ganglios linfáticos con metástasis y sin cambios por quimioterapia
- Tipo C: Ganglios linfáticos con metástasis y evidencia de respuesta parcial
- Tipo D: Ganglios linfáticos con cambios secundarios a respuesta sin infiltración neoplásica residual

Un nuevo método ha sido desarrollado en el MD Anderson Cancer Center que se basa en la valoración cuantitativa de la respuesta. Los autores realizan una cuidadosa definición de las variables:

- Diámetro tumoral residual (2 dimensiones en mm)
- Densidad celular del carcinoma infiltrante (con dibujos de referencia)
- Diámetro de la metástasis mayor (mm)
- Numero de ganglios linfáticos positivos

y proporcionan una formula disponible en la red (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) con la que se obtiene un valor numérico que mide la carga tumoral total (local y ganglionar) y una categorización en 4 grupos. En este método no se tiene en cuenta el tamaño o el estado ganglionar previo ya que tiene como objetivo medir la carga tumoral residual, RCB (residual cancer burden) postratamiento (Symmans) (31).

Tratamiento quirúrgico a nivel mamario

Desde el punto de vista del tratamiento quirúrgico posterior, la mayor ventaja de la TSP es la posibilidad de lograr una cirugía conservadora en casos en los que inicialmente no era posible, y la condición que lo permite sería lograr una relación de volúmenes, entre tumor y mama, que posibiliten obtener unos márgenes oncológicamente correctos junto a un resultado estético óptimo. Aunque el rango publicado es muy amplio en función de las series, las tasas de cirugía conservadora tras TSP por carcinoma localmente avanzado se sitúan en torno al 25%, con tasa de recurrencia local que varían entre el 5 y el 16% a 5 años y entre el 3 y el 24% a 10 años.(9,22)

Aunque no existen unos criterios establecidos para excluir los casos susceptibles de cirugía conservadora, se han comunicado una serie de factores relacionados con la recurrencia precoz en estos casos, como son: una afectación ganglionar inicial, la invasión Linfovacular extensa, enfermedad multifocal o extensa residual y, por supuesto, la afectación de márgenes tras la cirugía (Chen)(32)

Criterios de tratamiento conservador: (32,33)

- La paciente desea Cirugía Conservadora y firma el consentimiento informado.
- Disponibilidad de Radioterapia.
- Ausencia de enfermedad activa colágeno-vascular
- Disponibilidad de sistemas de apoyo familiar y social.
- Resolución de edema de la piel.
- Cicatrización úlceras.
- Tumor único residual menor de 5cm (relación volumen mamario / tumor adecuado).
- Ausencia de fijación a la piel y a pared torácica.
- Ausencia de invasión linfática intramamaria extensa.
- Ausencia de microcalcificaciones sospechosas extensas.
- Ausencia de Multicentricidad.
- Márgenes quirúrgicos libres. Debe recordarse que éstos son la variable que más se relaciona con la tasa de recidiva local tras cirugía conservadora y es el factor cualitativo más importante dependiente del cirujano.
- En caso contrario estaríamos abocados a realizar una mastectomía, quedando las técnicas reconstructivas en relación con la necesidad de Radioterapia adyuvante, constituyendo el factor mas limitante para la reconstrucción con implantes. En la actualidad la tendencia es

de someter a la paciente a RT de pared en tumores con estadio III sin tener en cuenta la respuesta y en estadio II con afectación axilar tras TSP. (Mamounas y Bellon) (33)

Cirugía a nivel axilar y bsgc

Además de la reducción del tamaño tumoral, la afectación ganglionar es el otro componente relacionado con la infraestadificación que puede lograrse con la TSP. En este sentido se han logrado tasas en la negativización de ganglios axilares afectados hasta en un 23%(9). Estas tasas de respuesta son incluso mayores cuando se asocian tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas. (12,13)

Hay que considerar que el TSP ha demostrado un efecto morfológico directo sobre el sistema linfático, evidenciándose un número de ganglios aislados significativamente menor tras la Linfadenectomía post-TSP . (Neuman)(34)

La utilización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en la estadificación del cáncer de mama se ha convertido en una herramienta diagnóstica estándar de mayor sensibilidad a la hora de detectar enfermedad ganglionar, que ha ampliado sus indicaciones a situaciones en las que, inicialmente, no estaba considerada. Consenso de Valencia. (35) Una de estas situaciones es, precisamente, el uso de TSP.

Existen ventajas e inconvenientes relacionadas con el momento en el que se realiza la BSGC: realizándola antes se conoce el estadio real inicial y se evitan los posibles efectos de la TSP sobre los linfáticos, pero precisa de una intervención quirúrgica extra y, aquellos casos que presentan una adecuada respuesta axilar a la TSP o cuya única afectación es el ganglio centinela, serían objeto de una Linfadenectomía teóricamente innecesaria.

La BSGC estaría contraindicada tras TSP por carcinoma inflamatorio. En el carcinoma localmente avanzado, aunque existen controversias en cuanto a la secuencia del uso de la BSGC respecto a la administración de TSP, numerosos estudios apoyan tanto la posibilidad de integrarla en el proceso diagnóstico, pudiendo hacerse tanto antes como después (Mamounas) (33) (Piñero)(36) En este sentido cabe hacer algunas consideraciones:

- La BSGC antes de TSP en casos con axila ecográfica-mente negativa no implica diferencias respecto a su técnica y resultado en el carcinoma que se trata inicialmente con cirugía (a excepción del tamaño tumoral mayor de 5 cm, que podría considerarse por algunos autores como una contraindicación);
- En la BSGC post-TSP, hay que diferenciar el uso de TSP con la finalidad “terapéutica”, en un carcinoma localmente avanzado, de su uso para lograr una cirugía conservadora en un tumor en estadios clínicos iniciales. La respuesta de la enfermedad linfática a la TSP se ha relacionado, por algunos autores, con una mayor probabilidad de fallar a la hora de localizar el GC y con una mayor tasa de falsos negativos, achacándose a la distorsión que la fibrosis por el tratamiento puede ocasionar en la anatomía del sistema linfático;
- Debe tenerse en cuenta también la posibilidad de no

respuesta o incluso progresión comunicada en algunas series hasta en el 7% de los casos.(24,25) En estos casos, debe considerarse, en los casos en los que la BSGC pre-TSP, una nueva estadificación ganglionar tras la TSP.

Bibliografía

1. M. Luque Cabal, Y. Fernández Perez: Tratamiento sistémico primario o neoadyuvante en el cáncer de mama en Guía practica de patología mamaria “ Bruno Salvadori” de I. Blanco, C. Moriyón, I. Peláez. 2009.
2. Hortobagyi G, Singetary S y Strom E. Cancer localmente avanzado. En enfermedades de la mama. Harris j, Lippman M. Morrow M. Osborne K. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 746-762
3. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: criteria of inoperability. Am Surg 1943; 118:859-866.
4. B. Acea Nebril. Cirugía conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y optimización. En Tecnicas Oncoplasticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. 2ª ed Elsevier-MASSON .2009
5. National Comprehensive Cancer Network . Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer V. 2. 2011
6. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol 2007; 18 (12): 1927-1934.
7. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: a nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 96-102.
8. Mieog JSD, Van del Hage JA, Van de Velde CJH. Quimioterapia preoperatoria para mujeres con cáncer de mama operable. The Cocharane Collaboration. 2.2008
9. Waljee JF, Newman LA. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. Surg Clin N Am 2007; 87 (2): 399-415.
10. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol. 2006;24 (13):2019-2027.
11. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997; 15 (7): 2483-93.
12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375 (9712): 377-84.
13. Baselga J, Bardbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2012; 379 (9816): 633-640.
14. Von Minckwitz G. Costa S, Raab G. et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte Colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: A randomized controlled. Open phase IIb Study. J. Clin Oncol. 2001; 19: 3506-3515
15. Smith IE. Tratamiento hormonal preoperatorio para el cáncer de mama operable. En enfermedades de la mama. Harris j, Lippman

- M. Morrow M. Osborne K. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 725.730. 2011
16. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2342-2349.
 17. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23 (1): 41-48.
 18. Aranda FI, Peiró G, Niveiro M y Seguí J. Neoadyuvancia en cáncer de mama: Papel del patólogo. *Rev. Esp. Patol.*; 2010.43(2): 90-93.
 19. Chang HR, Glaspy J, Allison MA, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010; 116 (18): 4227-4237.
 20. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJ, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:551-8.
 21. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27:1160-7.
 22. Yadav BS, Sharma SC, Singh R, et al. Patterns of relapse in locally advanced cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2007; 3 (2): 75-80.
 23. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer.* 2003;98:1150-60.
 24. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (4): 932-938.
 25. Osako T, Horii R, Matsuura M, et al. Common and discriminative clinicopathological features between breast cancers with pathological complete response or progressive disease in response to neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136 (2): 233-241.
 26. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010; 256 (2): 348-64.
 27. Chen JH, Feig BA, Hsiang JB, et al. Impact of MRI-evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. *Ann Surg* 2009; 249 (3): 448-454.
 28. Kolesnikov-Gauthier H, Vanlemmens L, Baranzelli MC, et al. Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131 (2): 517-25.
 29. Mauri D, Pavlidis N, Ionnidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (3): 188-194.
 30. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12: 320-7.
 31. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4414-22.
 32. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103 (4): 689-695.
 33. Mamounas E. Y Bellon J. Consideraciones terapéuticas locorregionales en las pacientes tratadas con quimioterapia preoperatoria. En enfermedades de la mama. Harris j, Lippman M. Morrow M. Osborne K. Ed lippincott Williams & Wilkins 2011.: 731-745.
 34. Neuman H, Carey LA, Olilla DW et al. Axillary lymph node count is lower after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2006; 191 (6): 827-829.
 35. Bernet L. Piñero et al. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev senología Patol Mam.* 2010.23 (5) 201.208.
 36. Antonio Piñero¹, Julia Giménez², Sergi Vidal-Sicart³, and Mattia Intra: Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori*, 2010.96: 17-23