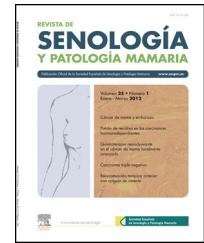




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica[☆]

Francisco Tresserra^{a,b,*}, María Ángeles Martínez^a, María González-Cao^c, Ignacio Rodríguez^{b,d}, Santiago Viteri^c, Sonia Baulies^b y Rafael Fábregas^b

^a Servicio de Anatomía Patológica y Citología, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

^b Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

^c Servicio de Oncología, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

^d Unidad de Estadística y Epidemiología, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

Recibido el 26 de noviembre de 2012; aceptado el 26 de enero de 2013

Disponible en Internet el 19 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia neoadyuvante;
Respuesta patológica;
Cáncer de mama

Resumen

Objetivo: Determinar la variabilidad entre 2 sistemas de gradación a la hora de catalogar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en una misma lesión.

Material y métodos: En 8 años se han estudiado 51 pacientes con cáncer infiltrante de la mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante de forma consecutiva. Se ha establecido la respuesta patológica de cada caso siguiendo el sistema de Miller y Payne (MyP) y el de la carga tumoral residual (RCB) correlacionando los resultados de ambos sistemas en la misma lesión.

Resultados: Según el sistema de gradación de MyP las lesiones se clasificaron en grado 1 (6%), 2 (25%), 3 (27%), 4 (27%) y 5 (14%). La clase RCB fue 0 (13%), I (13%), II (54%) y III (20%). La correlación entre MyP 5 y RCB 0, entre MyP 4 y RCB I, y entre MyP 2 y RCB III fue buena. Se detectaron más discrepancias entre MyP 1, 2, 3 y RCB II.

Conclusión: La correlación en la respuesta completa es buena entre los 2 sistemas de gradación. Hay discrepancias en la clasificación en la ausencia de respuesta entre ambos sistemas. Estas discrepancias pueden ser debidas a la inclusión del estado ganglionar en el sistema RCB.

© 2012 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neoadjuvant chemotherapy;
Pathologic response;
Breast cancer

Pathologic response to neoadjuvant chemotherapy: Correlation between 2 histologic grading systems

Abstract

Objective: To determine the variability between 2 grading systems in the classification of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in the same lesion.

[☆] Premio al mejor póster presentado en el XXXI Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Barcelona, octubre de 2012.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fratre@dexeus.com (F. Tresserra).

Material and methods: Fifty-one patients with invasive breast cancer were consecutively treated with neoadjuvant chemotherapy in an 8-year period. Pathologic response in each patient was established according to the Miller and Payne (MP) and the residual cancer burden (RCB) systems and the results were correlated.

Results: In the MP system, the lesions were classified in grade 1 (6%), 2 (25%), 3 (27%), 4 (27%) and 5 (14%). RCB class was 0 (13%), I (13%), II (54%) and III (20%). The correlation between MP 5 and RCB 0, between MP 4 and RCB I, and between MP 2 and RCB III was good. There were more discrepancies between MP 1, 2, 3 and RCB II.

Conclusions: The correlation between the 2 grading systems is good. There are discrepancies in the assessment of lack of response between the 2 systems. This disagreement could be due to the inclusion of lymph node status in the RCB system.

© 2012 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, por lo que la respuesta a los diferentes tratamientos es variable entre los diferentes casos. Aunque la quimioterapia neoadyuvante (QNA) proporciona los mismos beneficios en términos de curación que la quimioterapia adyuvante, en el caso de la neoadyuvancia existen ventajas que hacen de ella una aproximación terapéutica muy atractiva. En primer lugar, la QNA permite aumentar la tasa de cirugía conservadora de la mama al lograr una reducción en el tamaño de la enfermedad. En segundo lugar, permite la valoración *in vivo* de la respuesta tumoral al agente quimioterápico, lo que informa sobre la biología propia de cada caso y sobre el pronóstico de la paciente^{1,2}.

Es ampliamente aceptado que la respuesta completa a la quimioterapia, a nivel anatomopatológico³, guarda una estrecha relación con las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global, siendo en todas las series estudiadas de mejor pronóstico las pacientes que alcanzan respuesta patológica a la quimioterapia⁴⁻⁶. La remisión patológica en el tumor primario parece, por tanto, ser un fiel reflejo de la respuesta de las posibles micrometástasis a distancia. La respuesta patológica a la QNA, tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares³, se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva⁴⁻⁶, y se propone actualmente por muchos expertos como un referente válido para la aprobación de fármacos en cáncer de mama, dada la excelente correlación con la evolución a largo plazo.

Por la importancia del concepto se han desarrollado múltiples definiciones de respuesta anatopatológica por diferentes autores. Estas clasificaciones tienen en cuenta el tamaño tumoral, la presencia de carcinoma *in situ*, la cantidad de celularidad residual, la apariencia histológica y el grado, y la respuesta ganglionar, entre otras variables, todas ellas características relacionadas con el efecto de la quimioterapia. Sin embargo, existe controversia a la hora de definir la respuesta patológica y no existe acuerdo sobre la mejor definición de la respuesta patológica completa^{4,7,8}.

Hay por lo menos 11 clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la QNA⁹⁻¹⁹ y existe una gran variabilidad en la interpretación, la aplicación y el significado de cada una²⁰ (tabla 1). Entre estas clasificaciones destacan el sistema de Miller y Payne (MyP)¹⁵ y el de la carga tumoral residual (RCB)¹⁹.

El objetivo de este estudio es determinar la variabilidad entre ambos sistemas a la hora de catalogar la respuesta patológica de una misma lesión.

Material y métodos

Desde mayo de 2005 hasta febrero de 2012 se han estudiado 51 carcinomas infiltrantes de la mama sometidos a QNA de forma consecutiva en nuestro centro. Las variables anatomopatológicas que se consideraron en las piezas quirúrgicas tras el tratamiento quimioterápico fueron: tipo histológico, grado histológico (formación de túbulos, pleomorfismo nuclear, índice mitótico), número de ganglios extirpados, número de ganglios metastásicos, respuesta patológica según MyP¹⁵ (grado 1: ausencia de respuesta; grado 2: reducción menor [$\leq 30\%$]; grado 3: algo de reducción [$30-90\%$]; grado 4: reducción marcada [$> 90\%$]; grado 5: ausencia de cáncer infiltrante residual aunque puede haber carcinoma *in situ*), índice RCB¹⁹ (diámetro mayor del lecho tumoral, diámetro menor del lecho tumoral, porcentaje de cáncer infiltrante, porcentaje de la celularidad tumoral que corresponde a carcinoma *in situ*, número de ganglios, número de ganglios positivos y tamaño de la metástasis mayor) y clase RCB (0 respuesta completa, I, II y III ausencia de respuesta). El cálculo del RCB y el establecimiento de la clase RCB se efectuaron mediante la fórmula suministrada on-line por el M. D. Anderson Cancer Centre de la Universidad de Texas²¹. Para el cálculo de RCB se eliminaron aquellos casos en los que se practicó biopsia selectiva del ganglio centinela previa al tratamiento quimioterápico y este resultó positivo, independientemente de que se efectuase posteriormente linfadenectomía o no, por la limitación en la eficacia del cálculo del RCB que ello supone²¹.

Se correlacionaron los resultados de ambos sistemas de gradación en la misma lesión utilizando el análisis de correspondencias simples. También se correlacionó la regresión entre ambos sistemas y el tipo histológico, el grado histológico y la presencia o no de carcinoma *in situ* mediante la prueba de chi-cuadrado.

Resultados

La edad media de las pacientes fue de $49,4 \pm 9,5$ años. El tipo histológico de los tumores tras el tratamiento quimioterápico fue ductal en 42 (82%), lobulillar en 2 (4%), ductal

Tabla 1 Sistemas de clasificación de la respuesta patológica

Clasificación	Año	N	Descripción
Chevallier et al. ⁹	1993	45	Clase 1 (pCR): desaparición de todo el tumor Clase 2 (pCR): presencia de CIS, ausencia de tumor infiltrante y ganglios negativos Clase 3 (pPR): presencia de carcinoma infiltrante con alteraciones estromales Clase 4 (pNR): pequeñas alteraciones de la apariencia inicial del tumor
Sinn et al. ¹⁰	1994	51	Grado 0: no efecto Grado 1: resorción y esclerosis tumoral Grado 2: foco infiltrante mínimo de 5 mm o menor Grado 3: solo focos no invasivos residuales Grado 4: no se detectan células tumorales viables
Sataloff et al. ¹¹	1995	23	T-A (pCR): efecto terapéutico total o casi total T-B (pPR): más del 50% de efecto terapéutico, pero menos de un efecto total o casi total T-C (pPR): menos del 50% de efecto terapéutico, pero evidente T-D (pNR): ausencia de efecto terapéutico
Honkoop et al. ¹²	1998	42	Respuesta completa: ausencia de enfermedad residual en la mama y en la axila Enfermedad residual mínima: presencia solo microscópica de enfermedad residual en la mama o en la axila Enfermedad residual macroscópica: enfermedad macroscópica residual en la mama o en la axila
Kuerer et al. ¹³	1998	156	pCR: ausencia de tumor residual pPR: 1 cm ³ o menos de tumor macroscópico residual (se incluyen los focos microscópicos de células residuales) pNR: más de 1 cm ³ de tumor macroscópico residual
NSABP B-18 ¹⁴	2002	1523	pCR: ausencia de células tumorales infiltrantes pPR: presencia de células tumorales individuales o en pequeños grupos en un estroma desmoplásico o hialinizado pNR: el tumor no muestra ninguno de los cambios descritos anteriormente
Miller y Payne ¹⁵	2003	176	Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta Grado 2 (pPR): reducción menor (inferior al 30%) Grado 3 (pPR): algo de reducción (entre el 30 y el 90%) Grado 4 (casi pCR): reducción marcada (superior al 90%) Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber CIS
Propuesta estatus axilar ⁷			N-A: axila negativa verdadera N-B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica N-C: ganglios axilares positivos, pero con evidencias de respuesta terapéutica N-D: ganglios axilares positivos inicialmente, pero negativizados tras tratamiento
International Expert Panel ¹⁶	2003	NE	Próximo a pCR: desaparición casi total del tumor infiltrante Casi pCR: desaparición total o casi total del tumor infiltrante Extensa pCR: ausencia de tumor infiltrante residual Estricta pCR: ausencia de células tumorales en la mama pCRinf: presencia de solo CIS Extensa pCRm+g: ausencia de tumor infiltrante residual en la mama y en los ganglios Estricta pCRm+g: ausencia de células tumorales en la mama y en los ganglios
Japanese Breast Cancer Society ¹⁷	2004	NE	Grado 0: ausencia de respuesta Grado 1: escasa respuesta. (a) Respuesta leve. (b) Respuesta moderada superior a 1/3 de células tumorales, pero inferior a los 2/3 Grado 2: respuesta acentuada, superior a los 2/3 de las células tumorales Grado 3: respuesta completa
American Joint Committee on Cancer ¹⁸	2005	132	yT1: tumor residual de 2 cm o menos yT2: tumor residual de más de 2 cm, pero de no más de 5 cm yT3: tumor residual de más de 5 cm yT4: tumor residual que invade pared torácica o piel

Tabla 1 (Continuación)

Clasificación	Año	N	Descripción
Carga tumoral residual ¹⁹	2007	382	yN0: ausencia de metástasis ganglionares
			yN1: metástasis en 3 o menos ganglios
			yN2: metástasis en 4-10 ganglios
			yN3: metástasis en más de 10 ganglios
			RCB-0 (pCR): ausencia de tumor mamario y ganglionar
			RCB-I (pPR): respuesta parcial
			RCB-II (pPR): respuesta parcial
			RCB-III (pNR): quimiorresistencia

CIS: carcinoma *in situ*; g: ganglios; inf: infiltrante; m: mama; NE: no especificado; pCR: respuesta patológica completa; pNR: ausencia de respuesta patológica; pPR: respuesta patológica parcial.

Tabla 2 Edad de las pacientes y características histológicas de las lesiones

Variable		
Edad (años)	49,4 ± 9,5	32-68
Tipo histológico		
No	5	10%
Ductal	42	82%
Lobulillar	2	4%
Ductal <i>in situ</i>	2	4%
Formación de túbulos ^a		
ND	7	
1	7	16%
2	15	34%
3	22	50%
Pleomorfismo nuclear ^a		
ND	7	
1	9	20%
2	23	52%
3	12	27%
Índice mitótico ^a		
ND	7	
1	40	91%
2	4	9%
3	0	0%
Grado histológico ^a		
ND	7	
I	20	45%
II	22	50%
III	2	5%
Tamaño tumoral (mm) (n = 44) ^a	17,1 ± 15,3	1-95
Metástasis ganglionares		
No	27	53%
Sí	24	47%
Número de ganglios aislados	12 ± 7	0-27
Número de ganglios positivos (n = 24)	4 ± 5	1-21

ND: no determinado.

^aSe eliminan 7 casos: 2 carcinomas *in situ* y 5 en los que no hay tumor residual.

Tabla 3 Gradación de los tumores según Miller y Payne y carga tumoral residual

Clasificación de Miller y Payne	N	%
Grado 1	3	6
Grado 2	13	25
Grado 3	14	27
Grado 4	14	27
Grado 5	7	14
Clasificación RCB	Media $\pm$ DE	Rango
Diámetro mayor (mm) (n = 44) ^a	17,1 $\pm$ 15,3	1-95
Diámetro menor (mm) (n = 44) ^a	9,2 $\pm$ 6,3	1-30
% Carcinoma infiltrante (n = 44) ^a	49 $\pm$ 35	1-100
% Carcinoma <i>in situ</i> (n = 28)	16 $\pm$ 29	2-100
Número de ganglios positivos (n = 24)	4 $\pm$ 5	1-21
Tamaño metástasis (n = 24)	9,6 $\pm$ 10,4	0,2-50
Índice RCB $\neq$ 0 (n = 42) ^b	2,5 $\pm$ 1	0,615-4,219
Clase RCB (n = 48) ^c	N	%
0	6	13
I	6	13
II	26	54
III	10	20

DE: desviación estándar; RCB: carga tumoral residual.

^a Se eliminan 7 casos: 2 carcinomas *in situ* y 5 en los que no hay tumor residual.

^b Se eliminan 3 casos con ganglio centinela positivo previos a la quimioterapia neoadyuvante, y 2 carcinomas *in situ* y 4 sin tumor residual (en los que el índice es 0). Hay un caso sin tumor residual y ganglio centinela positivo.

^c Se eliminan 3 casos con ganglio centinela positivo previos a la quimioterapia neoadyuvante.

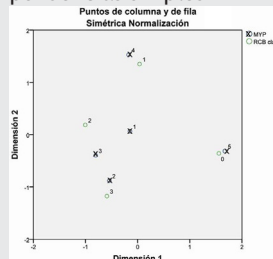
in situ en 2 (4%), y en 5 (10%) casos no había tumor residual. El grado histológico fue I en 20 casos (45%), II en 22 casos (50%) y III en 2 casos (5%); no se determinó en 7 casos por la nula o escasa representación de tumor residual. El diámetro máximo de los tumores fue de 17,1 $\pm$ 15,3 mm y se identificaron metástasis ganglionares en 24 (47%) casos (tabla 2).

Según el sistema de gradación de MyP, 3 (6%) lesiones fueron grado 1, 13 (25%) grado 2, 14 (27%) grado 3, 14 (27%) grado 4 y 7 (14%) grado 5.

La clase RCB fue 0 en 6 casos (13%), I en 6 casos (13%), II en 26 casos (54%) y III en 10 (20%) casos (tabla 3).

Se correlacionaron los resultados de ambos sistemas teniendo en cuenta la respuesta patológica completa (MyP grado 5 y clase RCB 0), la ausencia de respuesta (MyP grado 1 y clase RCB III), y respuesta parcial (MyP grados 2 a 4 y clase RCB I y II). La correlación entre MyP 5 y RCB 0 (fig. 1a), entre MyP 4 y RCB I (fig. 1b), y entre MyP 2 y RCB III fue buena, detectándose más discrepancias entre MyP 1, 2, 3 y RCB II (tabla 4).

En 4 casos con ausencia de respuesta según RCB (III) el MyP los clasificó como algo de reducción (3, entre el 30 y 90%), todos los casos mostraron metástasis ganglionares y el porcentaje de reducción celular fue de 30, 35, 40 y 60. Los casos de clase RCB II mostraron un MyP de 1 (ausencia de respuesta) en 2 ocasiones (eran grado 1 y sin metástasis ganglionares), de 2 en 6 (uno de ellos con metástasis), de 3 en 10 (8 de ellos grado 1 y 3 con metástasis ganglionares) y de 4 (reducción marcada) en 8 (5 eran grado 2 o 3 y 7 con metástasis ganglionares) (fig. 1c).

Tabla 4 Correlación entre Miller y Payne y la carga tumoral residual, y su representación gráfica en el análisis de correspondencias simples

Miller y Payne	Clase RCB				
	III	II	I	0	Total
1	0	2	0	0	2
2	6	6	0	0	12
3	4	10	0	0	14
4	0	8	6	0	14
5	0	0	0	6	6
Total	10	26	6	6	48

RCB: carga tumoral residual.

Se eliminan 3 casos con ganglio centinela positivo previos a la quimioterapia neoadyuvante.

Al correlacionar la regresión con ambos sistemas con el tipo histológico y la presencia o no de carcinoma *in situ* no se observó relación entre las variables y el grado de regresión. Al relacionar el grado, aunque no de forma significativa, se

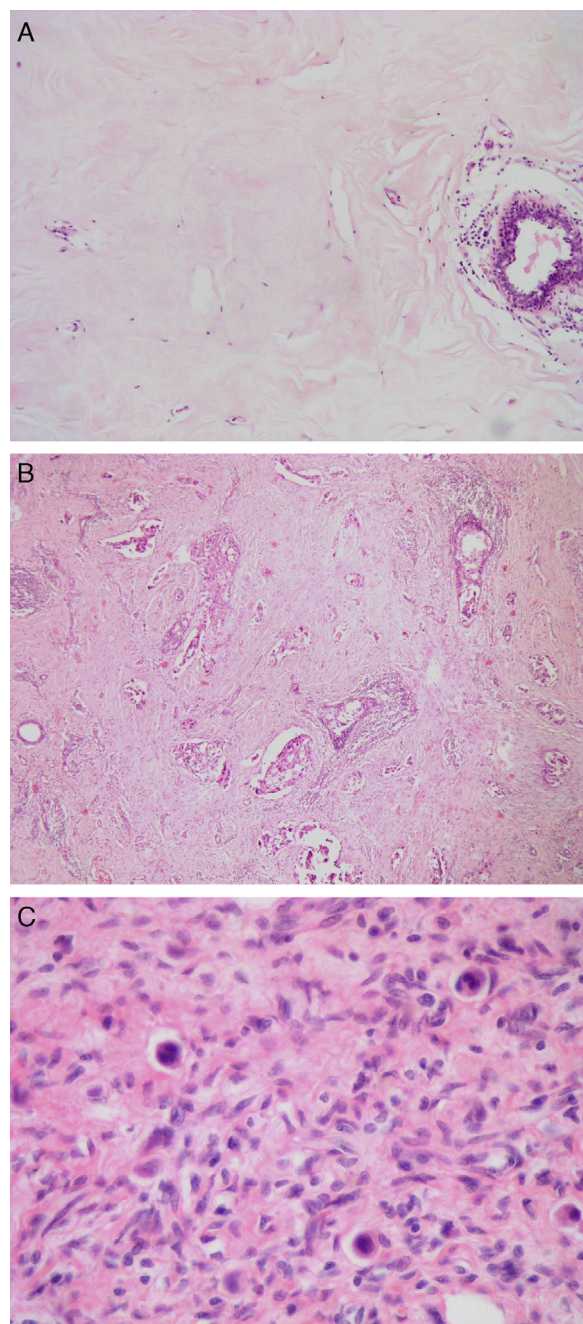


Figura 1 Reducción patológica: (A) completa (Miller y Payne 5, clase RCB 0). Estroma hialinizado sin celularidad tumoral. (B) Marcada (Miller y Payne 4, clase RCB I). Presencia de algunos túbulos y trabéculas de células tumorales en un estroma con fibrosis hialina. (C) Marcada (Miller y Payne 4, Clase RCB II). Presencia de escasas células tumorales aisladas de morfología histiocitoide en un estroma con marcada fibrosis.

observó una tendencia a mayor regresión con el sistema de MyP, pero no con el RCB, de las lesiones de mayor grado histológico.

Discusión

La QNA produce una serie de cambios histopatológicos en el tumor primario y en los ganglios linfáticos afectados, entre

los que se incluyen modificaciones en el tamaño tumoral, en las características y la densidad de la celularidad, en la apariencia histológica, en el grado de diferenciación tumoral, la presencia y las características de la invasión vascular linfática y variaciones en la expresión de factores pronósticos y predictivos^{2,6,8,17,22,23}. Muchos de estos cambios morfológicos están relacionados con la respuesta patológica de la lesión al agente quimioterápico aplicado. Para medir esta respuesta patológica existen múltiples sistemas de gradación que utilizan distintos parámetros morfológicos de evaluación⁹⁻¹⁹ con gran variabilidad entre ellos²⁰ (tabla 1). Entre los más utilizados están el tamaño tumoral y el porcentaje de celularidad tumoral residual^{2,7,8}, aunque los hay que también incluyen el porcentaje de lesión *in situ* y el estatus ganglionar^{9,12,15,16,18,19}.

Existen controversias a la hora de definir la respuesta patológica completa, pues hay sistemas que aceptan la presencia de carcinoma *in situ* y/o invasión tumoral linfocascular sin evidencias de carcinoma infiltrante como respuesta patológica completa, así como la inclusión o no de la afectación ganglionar³.

Para establecer el grado de respuesta patológica completa, independientemente del método utilizado, es imprescindible seguir unos estándares a la hora de efectuar el muestreo histopatológico, determinando el tamaño del lecho tumoral y muestreándolo de forma exhaustiva para evaluar la presencia o no de tumor residual^{2,7,8}. Se recomienda practicar cortes paralelos al eje mayor del espécimen y realizar un estudio minucioso teniendo en cuenta que la regresión tumoral puede ser en forma concéntrica en un solo foco, o en forma de panal de abejas, de modo que queden múltiples focos en el lecho tumoral⁷. Así mismo, es muy importante determinar el estado del margen de resección y establecer la presencia de cambios regresivos en los ganglios linfáticos regionales para detectar una posible afectación de los mismos antes del tratamiento³.

Entre los sistemas de gradación de la respuesta patológica, los más utilizados son el MyP¹⁵ y el RCB¹⁹. El sistema de MyP consta de una escala de 5 categorías que tienen en cuenta el porcentaje de reducción de celularidad tumoral. En el caso de no observar células tumorales con técnicas histológicas rutinarias es necesario recurrir a las técnicas de inmunohistoquímica para la detección de citoqueratinas. El grado 1 corresponde a la ausencia de respuesta y el grado 5 a la respuesta patológica completa, en la que puede haber carcinoma *in situ* (tabla 1). La distribución de los casos en cada categoría que describen los autores es similar a la que encontramos en nuestros casos, y sigue una distribución modal: grado 1 un 15%, grado 2 un 24%, grado 3 un 27%, grado 4 un 20% y grado 5 un 14%¹⁵, que es superponible al 6, 25, 27, 27 y 14%, respectivamente, para cada grado que presentan nuestros casos. El sistema elaborado en el M. D. Anderson Cancer Center que establece la carga tumoral residual¹⁹ se basa en el cálculo de una fórmula matemática que incluye el tamaño del lecho tumoral (determinado en mm es su dimensión mayor y menor), el porcentaje del área global de celularidad tumoral, el porcentaje de tumor que es *in situ*, el número de ganglios metastásicos y el tamaño en mm de la metástasis mayor. Con ello se obtiene un resultado numérico con 3 decimales que se extrapola a una escala cualitativa de 4 categorías, correspondiendo el 0 a la respuesta patológica

completa y el III a la ausencia de respuesta. Para este cálculo, los autores facilitan una calculadora automática, que además incluye un tutorial, para determinar las variables que se tienen en cuenta²¹. Aplicando este sistema, la clase RCB de nuestros casos, al igual que con la clasificación de MyP, sigue una distribución modal con una acumulación de casos en la clase II.

Ninguno de los sistemas descritos en la literatura tiene en cuenta ni el tipo ni el grado histológico⁹⁻¹⁹. En nuestros casos, la mayoría fueron de la variedad ductal, y se observó, aunque no de forma significativa, un mayor grado de regresión con el sistema de MyP de aquellas lesiones de mayor grado histológico. La presencia o no de carcinoma *in situ* y el tipo histológico no se relacionaron con la regresión. Hay estudios que demuestran que ni el tipo ni grado histológico, ni el estatus ganglionar influyen en la predicción de la respuesta patológica completa⁵. No obstante, es conocido que el efecto de la quimioterapia produce un incremento en el grado tumoral de las lesiones residuales, pues las células tumorales se presentan de forma aislada (escasa formación de túbulos), con mayor tamaño nuclear aunque con bajo índice mitótico^{2,7,14}, lo que está en concordancia con nuestros resultados, en los que tanto la formación de túbulos como el pleomorfismo nuclear fueron mayoritariamente grado 2 y 3, y el índice mitótico grado 1. Parece ser que en el tipo histológico lobulillar, en el grado histológico 1 y en lesiones con receptores hormonales positivos, la respuesta patológica completa no sería tan buen predictor de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global como en los otros tipos histológicos, grados 2 o 3 y estatus hormonal negativo⁴. Aunque clásicamente se ha descrito una menor tasa de respuesta patológica completa en la variedad lobulillar, hay estudios que demuestran que ello se debe a factores moleculares de la lesión (receptores hormonales y HER2), de forma independiente a la histología lobulillar^{24,25}.

Tanto el sistema de MyP como el RCB se correlacionan de forma significativa con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad^{15,19}, aunque se han descrito variaciones en función del tipo histológico y de las características moleculares del tumor^{4,24,25}. El sistema de RCB es más objetivo y reproducible que el de MyP, el cual en su versión original no incluye el estatus ganglionar, aunque posteriormente se ha efectuado una propuesta a tal efecto⁷. Sin embargo, no hemos encontrado trabajos en la literatura en los que se aplique esta versión modificada del sistema de MyP, por lo que no hay correlación con la supervivencia ni la recidiva local. El sistema de MyP es quizás más impreciso, pues el grado 3 representa la respuesta patológica con una reducción entre el 30 y el 90% en la misma categoría. El sistema de RCB es más preciso, pero el hecho de considerar más variables lo hace más difícil de utilizar en la práctica.

En conclusión, atendiendo a nuestros resultados, la correlación en la respuesta completa es buena entre los 2 sistemas de gradación. Hay discrepancias a la hora de clasificar la ausencia de respuesta entre ambos sistemas, pues algunos casos según RCB son reducción menor o algo de reducción según MyP, y los casos de ausencia de respuesta según MyP fueron respuestas parciales según RCB. Estas discrepancias, según la casuística expuesta, pueden ser debidas a la inclusión del estado ganglionar en el sistema RCB.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26:778-85.
2. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: An overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:633-42.
3. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Sipierski S, et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:734-9.
4. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1796-804.
5. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29:3351-7.
6. Rajan R, Poniack A, Smith TL, Yang Y, Frye D, Pusztai L, et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer*. 2004;100:1365-73.
7. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13:38-48.
8. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007;50:409-17.
9. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurloup P. Inflammatory breast cancer: Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993;16:223-8.
10. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, et al. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1994;54:552-8.
11. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: A determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995;180:297-306.
12. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, Linn SC, Giaccone G, Hoekman K, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1998;77:621-6.
13. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Dhingra K, Hunt KK, Buchholz TA, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am*. 1998;4:230-6.
14. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95:681-95.

15. 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.
16. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol*. 2003;21:2600–8.
17. Kurosumi M. Significance of histopathological evaluation in primary therapy for breast cancer: Recent trends in primary modality with pathological complete response (pCR) as end-point. *Breast Cancer*. 2004;11:139–47.
18. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1137–42.
19. 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.
20. Mailliez A, Baranzelli MC, Giard S, Ceugnart L, Vanlemmens L, Belkacemi Y, et al. Is there a reliable method to assess the complete pathologic response on the tumor after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer toward recommendations for the pathologic process? Experience in 56 patients treated in a single institution. *Breast J*. 2010;16:464–571.
21. The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center [consultado Nov 2012]. Disponible en: www.mdanderson.org/pbreastcancer.RCB
22. Lorgis V, Algros MP, Villanueva C, Chaigneau L, Thierry-Vuillemin A, Nguyen T, et al. Discordance in early breast cancer for tumour grade, estrogen receptor, progesterone receptors and human epidermal receptor-2 status between core needle biopsy and surgical excisional primary tumour. *Breast*. 2011;20:284–7.
23. Hasebe T, Tamura N, Iwasaki M, Okada N, Akashi-Tanaka S, Hojo T, et al. Grading system for lymph vessel tumor emboli: Significant outcome predictor for patients with invasive ductal carcinoma of the breast who received neoadjuvant therapy. *Mod Pathol*. 2010;23:581–92.
24. Joh JE, Esposito NN, Kiluk JV, Laronga C, Khakpour N, Soliman H, et al. Pathologic tumor response of invasive lobular carcinoma to neo-adjuvant chemotherapy. *Breast J*. 2012;18:569–74, <http://dx.doi.org/10.1111/tbj.12006>.
25. Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, de Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, et al., I-SPY TRIAL Investigators. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136:35–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2233-z>.