

ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama. El papel del patólogo



Octavio Burgués^{a,d,*}, Liria Terrádez^{a,d}, Elvira Buch^b, M. Teresa Martínez^c,
Juan Miguel Cejalvo^c y Begoña Bermejo^c

^a Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Cirugía, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^c Servicio de Oncología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^d Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 5 de abril de 2022; aceptado el 25 de abril de 2022

PALABRAS CLAVE

Tratamiento neoadyuvante;
Cáncer de mama;
Respuesta patológica completa;
Enfermedad residual;
Sistema RCB

Resumen El tratamiento neoadyuvante es una práctica estándar en las pacientes con cáncer de mama, que permite realizar cirugías más conservadoras, aporta información pronóstica adicional y es muy útil para evaluar la eficacia de los fármacos. Los patólogos tienen una gran importancia en este contexto. La evaluación del tumor en la biopsia diagnóstica es esencial para una correcta selección de las pacientes candidatas a terapia neoadyuvante. Para estandarizar el manejo y la evaluación patológica de las piezas de la mama y la axila que han recibido este tratamiento, se ha establecido una definición homogénea de respuesta patológica completa y en el caso de existir una enfermedad residual, se recomienda su cuantificación mediante el sistema RCB por ser un método objetivo, reproducible y clínicamente útil. El muestreo de estas piezas y su estudio microscópico, debe poder aportar los datos necesarios para el diagnóstico correcto de la respuesta patológica completa y para poder cuantificar la carga tumoral residual.

© 2022 SESP. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neoadjuvant treatment;
Breast cancer;
Complete pathological response;
Residual disease;
RCB System

Neoadjuvant treatment in breast cancer. Role of the pathologist

Abstract Neoadjuvant treatment is a standard practice in patients with breast cancer that allows to perform more conservative surgeries, provides additional prognostic information and is very useful for evaluating the efficacy of drugs. Pathologists are of great importance in this context. The evaluation of the tumor in diagnostic biopsy is essential for a correct selection of patients who are candidates for neoadjuvant therapy. In order to standardize the management and pathological evaluation of breast and axillary specimens that have received treatment, a homogeneous definition of complete pathological response has been established and, in the case of residual disease, its quantification using the RCB system is recommended because it is objective, reproducible and clinically useful. The sampling of these specimens and the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: octavio.burgues@uv.es (O. Burgués).

subsequent microscopic study should be able to provide the necessary data for the correct diagnosis of the complete pathological response and to be able to quantify the residual cancer burden (RCB).

© 2022 SESP. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Cualquier paciente que vaya a recibir un tratamiento sistémico adyuvante (después de la cirugía) para el cáncer de mama (CM), puede recibir el mismo tratamiento de forma neoadyuvante antes de la cirugía. En ambos casos, la eficacia del tratamiento sistémico es similar y no existen diferencias en la supervivencia¹.

Inicialmente el tratamiento neoadyuvante (TNA) se empleó en los tumores localmente avanzados buscando la posibilidad de una cirugía en las lesiones que eran previamente irresecables. Con los años, la reducción en el tamaño tumoral por efecto de la respuesta a la terapia sistémica primaria se ha utilizado con frecuencia creciente en las pacientes con CM precoz para transformar cirugías radicales en cirugías conservadoras, y para reducir en estas últimas el volumen de tejido extirpado buscando mejores resultados estéticos². Algunos estudios encuentran una reducción en las tasas de reintervenciones por bordes afectos tras cirugías conservadoras en las pacientes tratadas con el TNA, independientemente del estadio de la enfermedad y del subtipo molecular³. Sin embargo, otros análisis describen mayor frecuencia de recurrencias locales tras una cirugía conservadora, pero sin impactar en la supervivencia global¹. La respuesta a nivel ganglionar con la eliminación de las metástasis axilares presentes al diagnóstico también permite desescalar la cirugía axilar, reduciendo su morbilidad e incrementando la calidad de vida de las pacientes⁴.

En la práctica clínica, el abordaje neoadyuvante permite iniciar de forma inmediata tratamientos sistémicos potencialmente curativos sin necesidad de esperar a la recuperación tras la cirugía, lo que puede ser de gran importancia, especialmente en las pacientes con tumores de crecimiento rápido.

El TNA ofrece además otras ventajas evidentes frente al abordaje adyuvante convencional: permite evaluar objetivamente la eficacia de los fármacos empleados, proporcionando información pronóstica en función del grado de respuesta al tratamiento. La respuesta patológica completa (RPC) tras el TNA se asocia con una mejor supervivencia para todos los subtipos de CM, y especialmente para la enfermedad triple negativa (TN) y HER2+⁵⁻⁸. Por ello, la U.S. Food and Drug Administration aprobó en 2014 el uso de la RPC como indicador subrogado de supervivencia para los ensayos clínicos de neoadyuvancia en CM de alto riesgo⁹. Así, la RPC puede emplearse como objetivo primario de estos ensayos clínicos sustituyendo a la mejora en la supervivencia. Los ensayos con el TNA permiten obtener resultados clínicamente objetivos en pocos meses, tratando a grupos seleccionados de pocas pacientes y, al utilizar la RPC como objetivo, la evidencia de eficacia de un tratamiento permite la aprobación acelerada de fármacos que benefician a las pacientes de alto riesgo en un

marco temporal mucho más corto que el requerido en los ensayos clínicos tradicionales, cuyo objetivo es demostrar una mejoría en la supervivencia tras seguimientos a largo plazo. En la situación contraria, las pacientes con enfermedad residual tras el TNA asocian un peor pronóstico, lo que define una nueva categoría de pacientes de «alto riesgo» a las que se pueden aplicar nuevas estrategias como el seguir con un tratamiento sistémico adyuvante posterior a la cirugía, seleccionando nuevos fármacos que eviten terapias inefectivas e incluso introduciendo nuevos ensayos clínicos en este contexto^{10,11}.

En investigación, la neoadyuvancia es un modelo perfecto para el desarrollo de nuevos fármacos, y el estudio de biomarcadores predictivos de respuesta que pueden ser analizados «in vivo» permite avanzar en el conocimiento de la biología del CM.

En consonancia con lo expuesto anteriormente, diferentes guías clínicas establecen que el TNA es el tratamiento de elección para las pacientes con carcinoma de mama inflamatorio, irresecable o localmente avanzado, pero también debe ofrecerse para reducir la extensión de la cirugía tanto en la mama como en la axila, así como a las pacientes con carcinomas TN o HER2+ de alto riesgo en las que el hallazgo de enfermedad residual haga recomendable un tratamiento adyuvante posterior^{12,13}. El TNA debe considerarse, por tanto, como una opción terapéutica para el CM localizado, y resulta ser una potente herramienta para comprender la biología de este cáncer y para la investigación de nuevas aproximaciones terapéuticas¹⁴.

La instauración de la neoadyuvancia, no solo en el contexto de ensayos clínicos sino también en la práctica clínica de rutina, y la trascendencia de sus resultados sobre el manejo de las pacientes obliga a una estandarización de la evaluación de las piezas de CM tratadas con el TNA, estableciendo una definición homogénea de RPC, definiendo criterios mínimos para el muestreo y estudio de las piezas, y estableciendo sistemas validados y reproducibles de evaluación de la respuesta¹⁵⁻¹⁷.

Selección de las pacientes para el tratamiento neoadyuvante

Las decisiones sobre las necesidades terapéuticas en CM se toman, para cada paciente, evaluando factores pronósticos y predictivos, tanto clínico-radiológicos (tamaño tumoral, estado ganglionar), como patológicos (tipo y grado histológico, receptores hormonales, HER2, Ki67). La biopsia con aguja gruesa (BAG) proporciona un material adecuado para el diagnóstico y la evaluación de los biomarcadores tumorales. Los patólogos debemos ser conscientes de que nuestros informes son decisivos para la selección

terapéutica, lo que obliga a asegurar la calidad de las determinaciones.

Es también esencial la participación en comités multidisciplinares para la toma de decisiones. En el TNA los patólogos participamos en primera instancia, pues la información proporcionada por la BAG permite seleccionar el tratamiento. Todo informe de biopsia de un CM debe contener como información mínima un diagnóstico inequívoco de carcinoma invasivo, junto con el grado histológico y los biomarcadores esenciales: receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR), Ki67 y HER2¹⁸. La calidad de los resultados en el análisis de estos biomarcadores requiere del empleo de controles adecuados y deben seguirse las guías internacionales para su determinación. Además, deben ajustarse los tiempos de demora diagnóstica para no retrasar el inicio del tratamiento.

La respuesta al TNA incluyendo la posibilidad de alcanzar una RPC está estrechamente relacionada con la biología tumoral^{5–8}. Los subtipos de CM con mayores tasas de respuesta, y por tanto, con mayor beneficio del TNA son los HER2+ y los TN. En los carcinomas HER2+ la respuesta depende del estado de los receptores hormonales, de forma que en las pacientes con tumores ER-negativos se consigue hasta un 60% de RPC cuando se añade trastuzumab a la quimioterapia estándar^{6–8} e incluso alcanzan el 80% con doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab)¹⁹. Los carcinomas TN constituyen un grupo muy heterogéneo, pero en conjunto alcanzan tasas de RPC tras el TNA del 40-45%, con una fuerte asociación a una mejor supervivencia^{6–8}. Los tumores luminales (ER+) presentan tasas bajas de RPC (0-15%) pero mantienen un buen pronóstico en los casos de enfermedad residual tras el TNA debido a la respuesta al tratamiento endocrino adyuvante^{6–8}. El uso de plataformas de expresión génica sobre el tumor presente en la BAG diagnóstica puede ayudar a una mejor precisión en la selección de las pacientes candidatas al TNA^{20,21}.

En las últimas décadas han sido muchos los estudios que han confirmado el valor pronóstico de los linfocitos intratumorales (Tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) en CM, y se ha podido demostrar que altos niveles de TIL en el tumor primario son predictores de RPC tras el TNA sobre todo en los subtipos TN y HER2+^{22–24}.

En toda paciente candidata a recibir el TNA es necesario dejar alojado un marcador radiológico en el tumor en el momento de la toma de biopsias (o varios marcadores si las lesiones son múltiples), incluso aunque se planifique una mastectomía¹¹. Estos marcadores permiten localizar el tumor en las técnicas de imagen que se realicen para evaluar la respuesta al TNA, así como la colocación de arpones o semillas radioactivas para guiar la cirugía conservadora, y facilitan al patólogo la localización del tumor o del lecho tumoral en el análisis de las piezas de resección tras el TNA^{15–17}.

La afectación ganglionar axilar al diagnóstico es un parámetro clásico para seleccionar a las pacientes candidatas al TNA. Las guías recomiendan evaluar ecográficamente la axila al mismo tiempo que la mama en cualquier paciente con sospecha de cáncer, tomando muestras mediante PAAF o BAG en caso de identificar ganglios morfológicamente anormales, y dejando también alojados marcadores radiológicos en los ganglios biopsiados si se plantea realizar el TNA^{4,15,16}.

Definición de la respuesta patológica completa

El empleo de diferentes definiciones para la RPC ha dificultado la comparación de resultados entre los ensayos clínicos en neoadyuvancia. Para poder estandarizar los estudios se recomienda considerar como RPC la ausencia de carcinoma invasivo residual tanto en la mama como en todos los ganglios linfáticos muestreados tras el TNA: ypT0/ypTis ypN0 utilizando la nomenclatura de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) para la estadificación TNM, con el prefijo «y» para indicar que se determina tras el TNA²⁵.

Cualquier enfermedad residual en la axila, incluyendo las células tumorales aisladas (CTA) y las micrometástasis, se asocia con un peor pronóstico independientemente de la respuesta en la mama^{5,26–28}. Por este motivo la identificación de CTA, aunque tienen un estadio ypN0(i+), no se consideran RPC^{15,16,25}.

Existen más controversias con respecto al carcinoma ductal in situ (CDIS) residual tras el TNA. Algunos estudios no encuentran diferencias en supervivencia entre la RPC y CDIS residual^{6,29}, mientras que en otras series el CDIS residual asocia una peor supervivencia libre de enfermedad (DFS) aunque no influye en la supervivencia global (OS)⁵.

Una situación rara pero problemática es la identificación de la invasión linfovaskular (ILV) en ausencia de carcinoma invasivo residual. Aunque la estadificación en esta situación es ypN0, tampoco se considera como RPC^{15,16}, y en algunas series se asocia con un peor pronóstico³⁰.

Sistemas de evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

Hay 2 formas principales de evaluar la respuesta al TNA. La primera consiste en comparar la celularidad tumoral antes y después del tratamiento. La reducción en la celularidad tras el TNA se considera una respuesta y asocia una mejor supervivencia, y es la base del sistema de gradación de Miller-Payne³¹, que ha sido tradicionalmente uno de los más utilizados por los patólogos para evaluar la respuesta al TNA. Requiere conocer el grado de celularidad tumoral presente en la biopsia diagnóstica, tiene un alto nivel de subjetividad y no tiene en cuenta ni el tamaño tumoral ni el estado ganglionar.

La segunda aproximación consiste en cuantificar la enfermedad residual tras el TNA analizando el tamaño y el grado de celularidad invasiva residual. El principal ejemplo es el sistema de cuantificación de la carga tumoral residual (RCB, residual cancer burden) propuesto por Symmans et al.³². Se basa en la medición objetiva de variables obtenidas del estudio de la pieza de mama y los ganglios resecados tras el TNA: tamaño máximo del tumor invasivo residual medido en 2 dimensiones, porcentaje del área tumoral ocupado por celularidad residual, porcentaje de enfermedad residual que es in situ, número de ganglios positivos y tamaño de la metástasis mayor. Estos parámetros se combinan en un algoritmo accesible online (http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB) en forma de una sencilla calculadora que proporciona un índice RCB como variable continua, y 3 categorías desde RCB-I (mínima enfermedad residual) a RCB-III (mala respuesta) que

demuestran tener valor pronóstico³². En la misma página web se proporcionan manuales y herramientas para una correcta determinación del RCB.

Este método es actualmente el más utilizado. Ha sido validado, es simple y reproducible³³, y ha demostrado una potente correlación con el pronóstico para todos los subtipos moleculares, que se mantiene a largo plazo³⁴. Por estos motivos el manual de estadificación del cáncer AJCC en su 8º edición recomienda emplear el método RCB, que proporciona una información cuantitativa complementaria a la de la clasificación ypTNM²⁵. También lo recomienda la 5º edición de la Clasificación de los Tumores de Mama de la OMS, por ser un sistema estandarizado y clínicamente validado que incorpora la respuesta tanto en la mama como en los ganglios en un sistema de puntuación que puede ser combinado con otros factores pronósticos emergentes³⁵.

Un reciente metaanálisis incluyendo datos de más de 5.000 pacientes con seguimiento a largo plazo, confirma el valor pronóstico independiente del RCB, apoyando el empleo de este sistema de evaluación de respuesta como parte del informe anatomo-patológico estandarizado del CM tras el TNA⁸.

Estudio macroscópico de piezas de mama y axila tras el tratamiento neoadyuvante

Las piezas de resección tras el TNA son probablemente las más complejas en la práctica de la enfermedad mamaria, siendo necesario un detallado estudio macroscópico y una correcta selección de las muestras para poder determinar con precisión la existencia de RPC, la evaluación de la respuesta y la estadificación tumoral.

En primer lugar, es necesaria la colaboración del equipo multidisciplinar, pues el patólogo debe disponer de una información clínica adecuada para evaluar cada pieza. Además de saber que la paciente ha recibido tratamiento, la información mínima incluye la localización, el número y el tamaño del tumor, así como la presencia y el tipo de marcadores radiológicos. Es también importante conocer el estado ganglionar previo al tratamiento, el grado de respuesta clínico-radiológica al TNA tanto en la mama como en la axila, y las características del tumor primario^{15,16}.

El estudio patológico de estas piezas debe permitir evaluar que la cirugía ha sido adecuada, identificando el tumor residual o en su defecto el lecho tumoral. Para informar con garantías la RPC se debe muestrear correctamente la zona afecta inicialmente por el tumor, y en caso de enfermedad residual debe determinarse su extensión, así como el estado de los márgenes. Las premisas básicas utilizadas en el manejo de piezas quirúrgicas de mama, incluidas las condiciones preanalíticas, se mantienen tras el TNA. Las piezas grandes deben seccionarse en fresco para asegurar su correcta fijación.

La extensión del muestreo debe estar guiada por la información clínico-radiológica sobre el tumor primario. Un muestreo selectivo y dirigido por esta información es más adecuado y efectivo que un muestreo aleatorizado de un número predeterminado de bloques. Las muestras deben incluir no solo la zona o zonas con alteración macroscópica, o alrededor de un marcador radiológico, sino toda el área con posible afectación por el tumor antes del tratamiento.

El lecho tumoral tras el TNA suele aparecer como un área fibrosa o gomosa, mal definida, de morfología irregular, con coloración blanco-grisácea o pardo-rojiza (fig. 1). Puede presentar un aspecto granujiento si existen calcificaciones. En mamas densas, con tejido glandular abundante, los tumores con buena respuesta pueden aparecer más blandos y retráidos con respecto al tejido circundante. Los marcadores radiológicos deben ser correctamente identificados, y son de gran ayuda para localizar la zona de lecho tumoral (fig. 2).

En los tumores pequeños, menores de 3 cm, se recomienda la inclusión total, mientras que en los tumores grandes, la recomendación es incluir al menos 5 bloques representativos de las secciones transversales que abarquen el diámetro máximo del tumor al diagnóstico (una sección por cada 1-2 cm de diámetro inicial), hasta un máximo de 25 bloques¹⁵. La U.S. Food and Drug Administration recomienda incluir al menos un bloque de tumor por cada cm de tamaño tumoral al diagnóstico, o al menos 10 bloques de tumor⁹. Si en el estudio inicial no se identifica tumor o está incompleto en las muestras, debe ampliarse el muestreo. El uso de este protocolo permite establecer la existencia de RPC o de enfermedad residual, obtener los datos necesarios para el cálculo del RCB así como la estadificación según criterios AJCC³⁶. Es muy útil el empleo de imágenes (radiografías, fotografías y diagramas) para el mapeo de la posición de los bloques, y su integración con los hallazgos microscópicos ayuda a determinar la extensión de los tumores (fig. 3).

Los ganglios axilares pueden ser difíciles de identificar tras el TNA por atrofia y fibrosis. Por ello es recomendable incluir cualquier nódulo sospechoso, por pequeño que sea. Deben incluirse para el estudio microscópico todos los ganglios linfáticos identificados, individualizados y seccionados cada 1-2 mm siguiendo el eje mayor, para garantizar la identificación del máximo número de lesiones metastásicas y determinar su extensión. No está establecida la necesidad de realizar un estudio sistemático de cortes por niveles seriados ni tampoco el empleo de inmunohistoquímica excepto cuando existan dudas diagnósticas⁴.

Estudio microscópico

Todas las características histopatológicas con valor pronóstico y predictivo que tradicionalmente se analizan en el CM son también importantes en los tumores residuales tras el TNA, pero su evaluación puede ser más complicada por efecto del tratamiento. Diferentes autores han publicado recomendaciones para el estudio de estas piezas^{17,36-41}, siendo especialmente relevantes los artículos del Residual Disease Characterization Working Group en el esfuerzo para estandarizar el estudio histopatológico^{15,16}. Aunque las recomendaciones se establecen para el manejo de piezas en el contexto de los ensayos clínicos, son aplicables a cualquier pieza en la práctica clínica^{17,41}.

En ausencia de enfermedad residual, el establecimiento de una RPC requiere de la identificación correcta del lecho tumoral. Suele aparecer en forma de zonas con collagenización irregular, con incremento en la microvascularización, reducción o ausencia de estructuras glandulares normales (fig. 4), pudiendo asociar infiltrados inflamatorios con macrófagos y/o linfocitos, calcificaciones, depósitos de hemosiderina, o granulomas con células gigantes

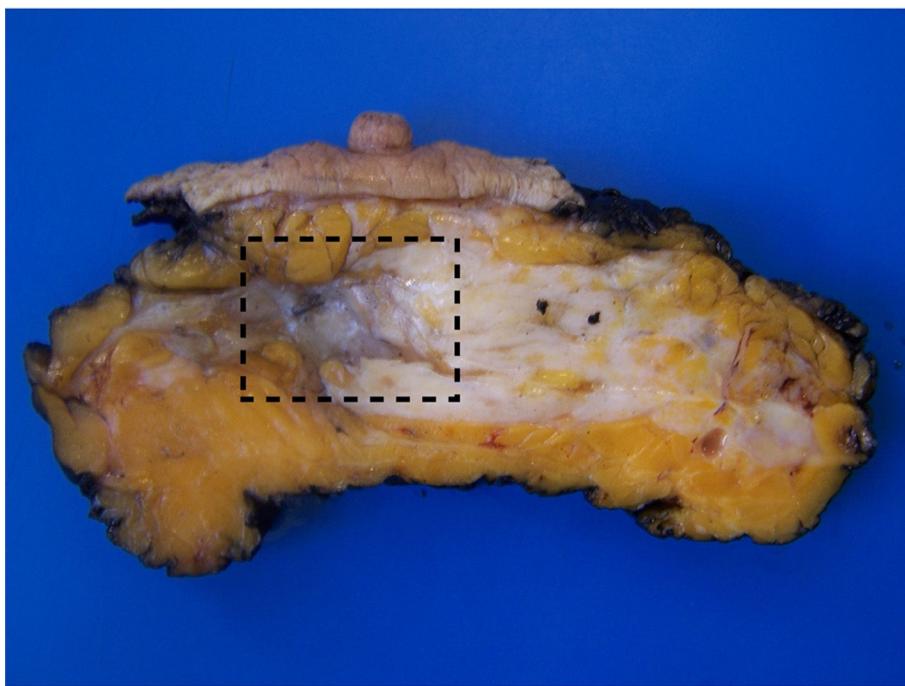


Figura 1 Sección de una pieza de mastectomía tras el TNA, conteniendo lecho tumoral (cuadro), con un aspecto diferente al resto del tejido, fibroso, irregular y de coloración grisácea.

multinucleadas. En ocasiones puede haber edema o cambio mixoide. Si no aparecen cambios estructurales en la zona en la que se aloja el marcador radiológico, debe ampliarse el muestreo al tejido adyacente, pues los marcadores

pueden desplazarse en el curso del tratamiento, durante la cirugía o por la manipulación de la pieza.

Si existe carcinoma invasivo residual, el tipo histológico se determina según los criterios de la clasificación OMS³⁵.

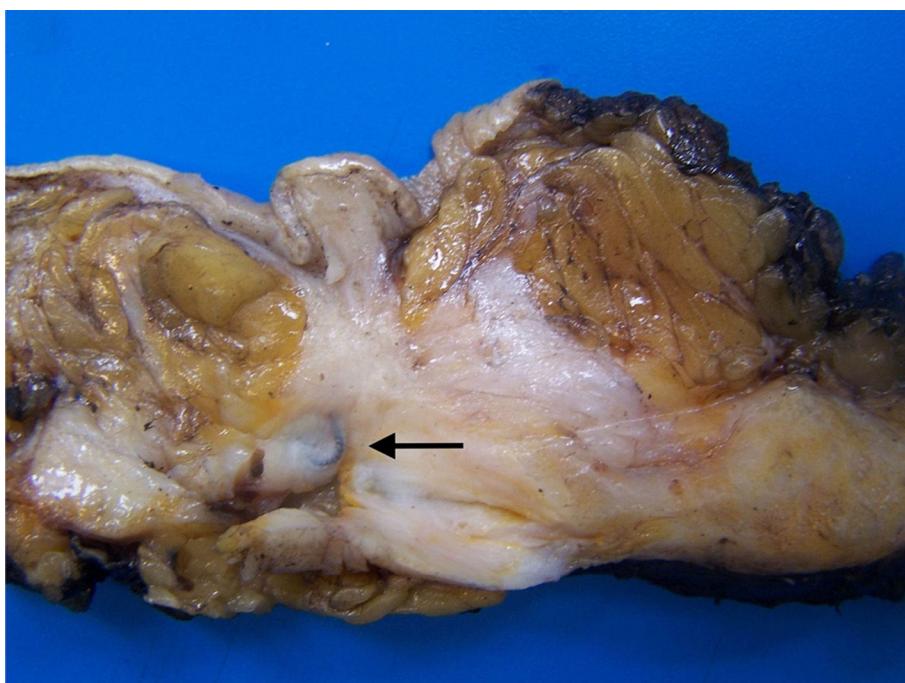


Figura 2 Sección de una pieza de mastectomía tras el TNA. En este caso no hay un lecho tumoral visible macroscópicamente, y la zona de asentamiento del tumor puede identificarse gracias a la identificación del marcador radiológico (flecha).

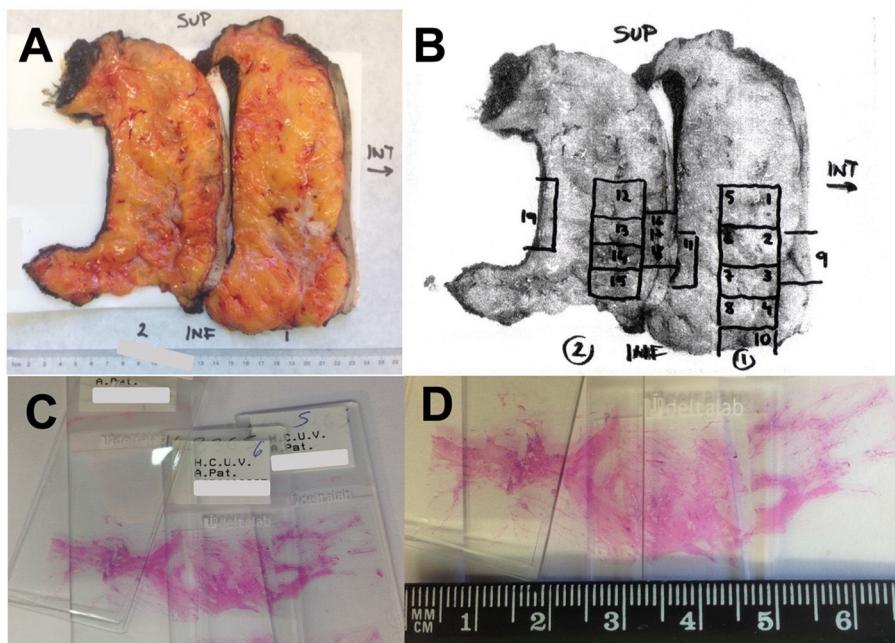


Figura 3 Ejemplo de muestreo de una pieza de mastectomía tras el TNA. A) Fotografía de la pieza seccionada. B) Sobre la fotografía impresa se marcan las zonas muestreadas en cada bloque. C) Preparaciones que abarcan una sección completa del tumor residual en su máxima extensión. D) Tras comprobar la presencia microscópica de tumor residual pueden determinarse sus máximos diámetros utilizando las laminillas.

Tras el TNA suele mantenerse el mismo tipo histológico presente al diagnóstico, aunque puede haber variaciones en el aspecto celular. Algunos carcinomas infiltrantes sin tipo especial con buena respuesta pueden presentar un patrón de

crecimiento simulando carcinoma lobulillar. Algunos carcinomas mucinosos pueden responder quedando solo lagos de mucina y si no se demuestra la existencia de celularidad invasiva residual se considera RPC.

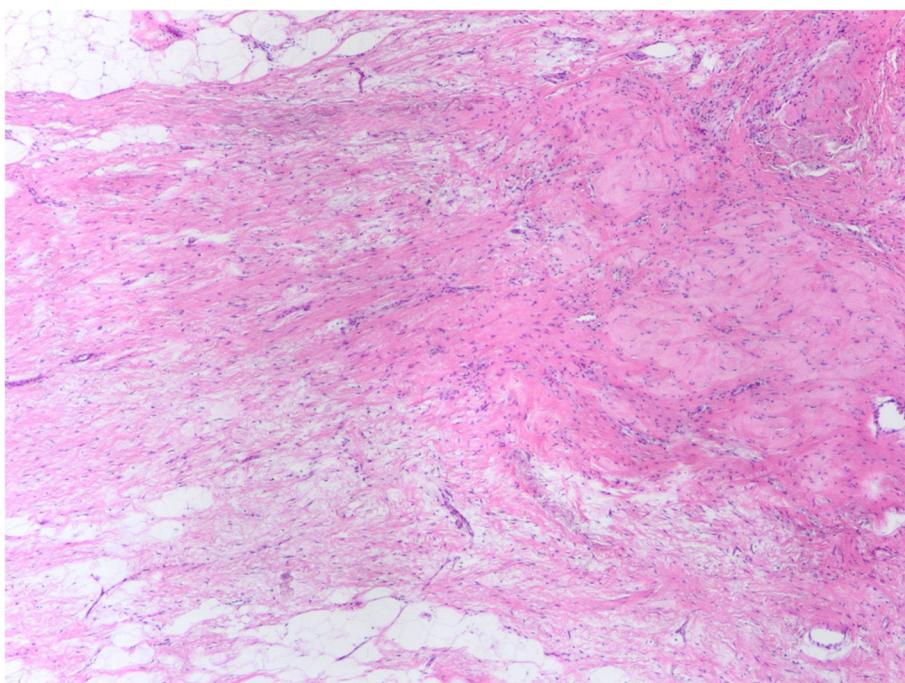


Figura 4 Imagen microscópica de un lecho tumoral fibroso sin celularidad neoplásica residual. Se aprecia la trama de colágena con distribución irregular, el incremento en la microvascularización y la desaparición del componente glandular normal (H&E, 4x).

Para establecer el grado histológico se mantiene el sistema clásico de Nottingham. Las células tumorales residuales pueden presentar cambios morfológicos inducidos por el tratamiento: variación en el tamaño (generalmente aumentado), con vacuolización de los citoplasmas o incremento en la eosinofilia, y con núcleos más grandes, más hiperchromáticos y más pleomórficos. Suele reducirse la actividad mitótica. El porcentaje de la celularidad tumoral residual ocupando el área tumoral, es uno de los parámetros necesarios para calcular el RCB, y en los tumores con grados variables de celularidad debe establecerse el porcentaje medio en los campos microscópicos abarcados dentro de las máximas dimensiones del tumor (fig. 6).

Los tumores múltiples con diferente tipo o grado histológico, separados por tejido normal, deben informarse de forma independiente, aunque el de mayor tamaño será el que determine la estadificación (ypT) y el RCB.

La presencia de CDIS en ausencia de un carcinoma invasivo residual se considera RPC (fig. 5), mientras que la identificación de ILV no es RPC. Por ello, en caso de dudas diagnósticas deben emplearse los marcadores inmunohistoquímicos de células mioepiteliales y/o vasculares que permitan diferenciar entre CDIS, ILV y el carcinoma invasivo.

El patrón de regresión tumoral no es homogéneo en aproximadamente la mitad de los casos, y este hecho no depende del subtipo molecular, por lo que es necesario evaluar el lecho tumoral en toda su extensión para detectar la existencia de focos invasivos residuales⁴². En ocasiones pueden quedar muy escasas células neoplásicas dispersas en el lecho tumoral, excluyendo una RPC, y pueden tener morfología histiocitoide, siendo necesaria la inmunohistoquímica (queratinas) para su identificación.

Los TIL en el tumor residual han demostrado tener valor pronóstico, y por ello se recomienda su evaluación⁴³.

Para la estadificación tras el TNA, el sistema TNM (ypT) establece que debe medirse el mayor foco contiguo de tumor invasivo residual sin incluir las zonas de fibrosis presentes dentro del mismo lecho tumoral²⁵. Sin embargo, para la determinación del RCB se consideran los diámetros máximos del área ocupada por la celularidad residual incluyendo las zonas de fibrosis entre ellas (fig. 7A). En cualquier caso, se recomienda incluir en el informe la medida del lecho tumoral (zona de tejido anormal, generalmente fibrótica, reconocible en el estudio macro y/o microscópico, en la localización del tumor al momento del diagnóstico), tenga o no celularidad invasiva residual. Evidentemente, las mediciones deben incluir las áreas con células tumorales residuales que se extiendan de forma continua más allá del estroma fibrótico (fig. 7B).

En el caso de tumores múltiples morfológicamente diferentes y separados por tejido normal, el de mayor tamaño se empleará para determinar el estadio ypT y para cuantificar RCB (fig. 7C), pero puede ser útil determinar también RCB en tumores más pequeños cuando presenten un mayor grado de celularidad (pues pueden tener un índice RCB superior), o si representan un subtipo más agresivo de CM³⁶ (fig. 7D).

Debe informarse la afectación de márgenes quirúrgicos tanto por el carcinoma (invasivo o CDIS) como por el lecho tumoral (fig. 8). En los casos con RPC no está bien establecida la relación entre la extensión del lecho tumoral al margen y la aparición de recidivas locales, pero es probable que sean muy escasas. Sin embargo, cuando existen focos dispersos de carcinoma invasivo o de CDIS en el lecho tumoral, hay mayor riesgo de recidiva local si este lecho alcanza el margen.

En la evaluación de los ganglios linfáticos debe medirse el diámetro de la metástasis mayor, incluyendo la extensión

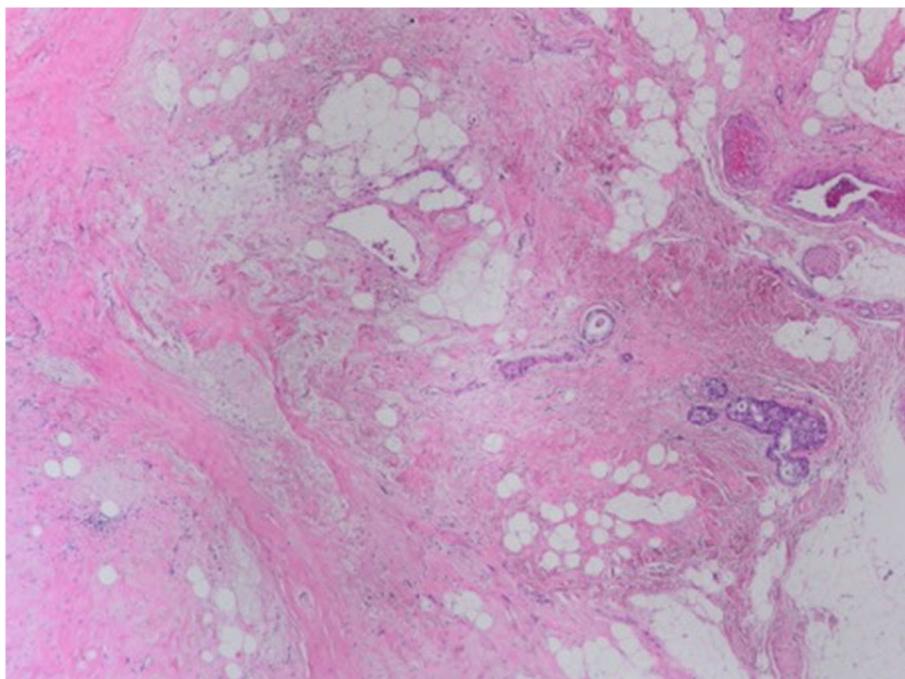


Figura 5 Lecho tumoral fibroso con presencia de focos residuales de carcinoma ductal in situ. Se considera como respuesta patológica completa en ausencia de componente invasivo residual en la mama y en los ganglios (H&E, 2x).

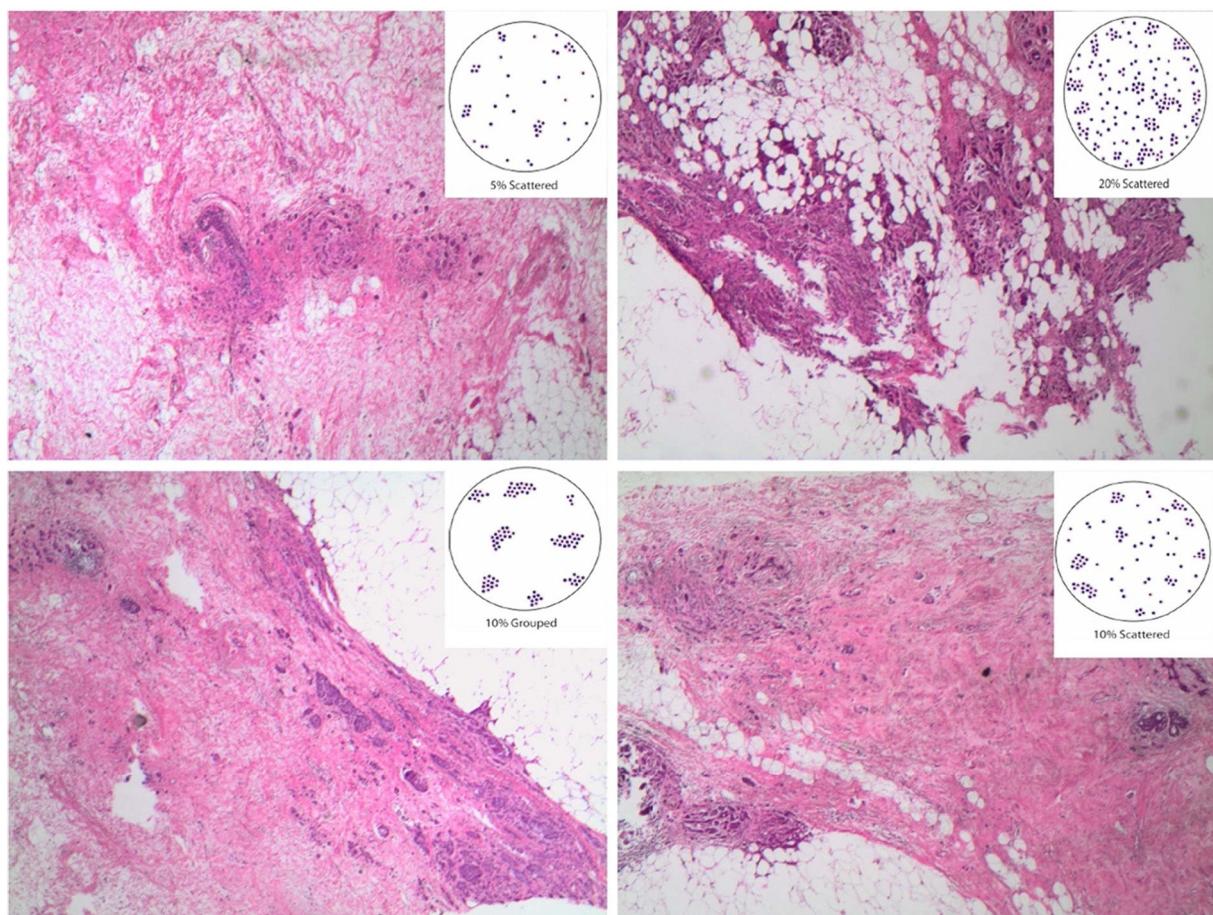


Figura 6 Tumor invasivo residual tras el TNA. Para establecer el porcentaje de celularidad invasiva residual, dato necesario para calcular el RCB, se hace la media de los porcentajes de afectación que encontramos en cada uno de los campos microscópicos que representan los máximos diámetros del tumor (H&E, 4x).

extracapsular. Para la estadificación ypN esta medida no incluye las zonas de fibrosis entre las áreas tumorales²⁵, mientras que para el cálculo de RCB el diámetro de la metástasis abarca toda la zona de fibrosis sobre la que se reparten las células tumorales (fig. 9). Los cambios morfológicos por el TNA en los ganglios linfáticos son similares a los que aparecen en la mama, e incluyen fibrosis, agregados de macrófagos, cristales de colesterol, granulomas y depósitos de mucina o de material hialino (fig. 10). La celularidad tumoral residual en las metástasis puede ser escasa y difícil de identificar, sobre todo si hay componente inflamatorio, haciendo necesario el empleo de inmunohistoquímica para queratinas. No está formalmente establecido el estudio de secciones seriadas ni el empleo rutinario de inmunohistoquímica para el estudio de los ganglios, sean ganglios centinelas (GC) o no⁴⁴.

Para el análisis anatomo patológico del GC tras el TNA deben emplearse técnicas que permitan evaluar la respuesta en los ganglios además de la estadificación ypN y la determinación del RCB (número de ganglios afectos y diámetro de la metástasis mayor). El estudio molecular con la técnica OSNA es posible tras la neoadyuvancia y ha sido empleado en algunos estudios⁴⁵, pero no está recomendado en los consensos publicados^{15-17,41,46} y presenta importantes

limitaciones, fundamentalmente la pérdida de información pronóstica, pues no puede evaluarse la respuesta ganglionar al tratamiento, no permite cuantificar el RCB en caso de que el ganglio sea positivo (no se dispone de la medida del diámetro de la metástasis), y no pueden analizarse biomarcadores en el caso de que el GC sea el único componente tumoral residual tras el TNA. Además, aunque la técnica permite identificar celularidad tumoral residual en el ganglio, las correlaciones con el volumen tumoral que se emplean para establecer las categorías de CTA, micrometástasis o macrometástasis para la estadificación convencional (pN) con OSNA no han sido validadas en el contexto de la neoadyuvancia (ypN).

Manejo de la axila en la neoadyuvancia

Se han establecido guías para el manejo axilar en el contexto de ensayos clínicos⁴, que son también aplicables a la práctica de rutina⁴⁶.

En las axilas clínica y radiológicamente negativas al diagnóstico (cN0), la técnica de elección para la estadificación axilar es la biopsia de ganglio centinela al finalizar el TNA, en el mismo acto quirúrgico que la

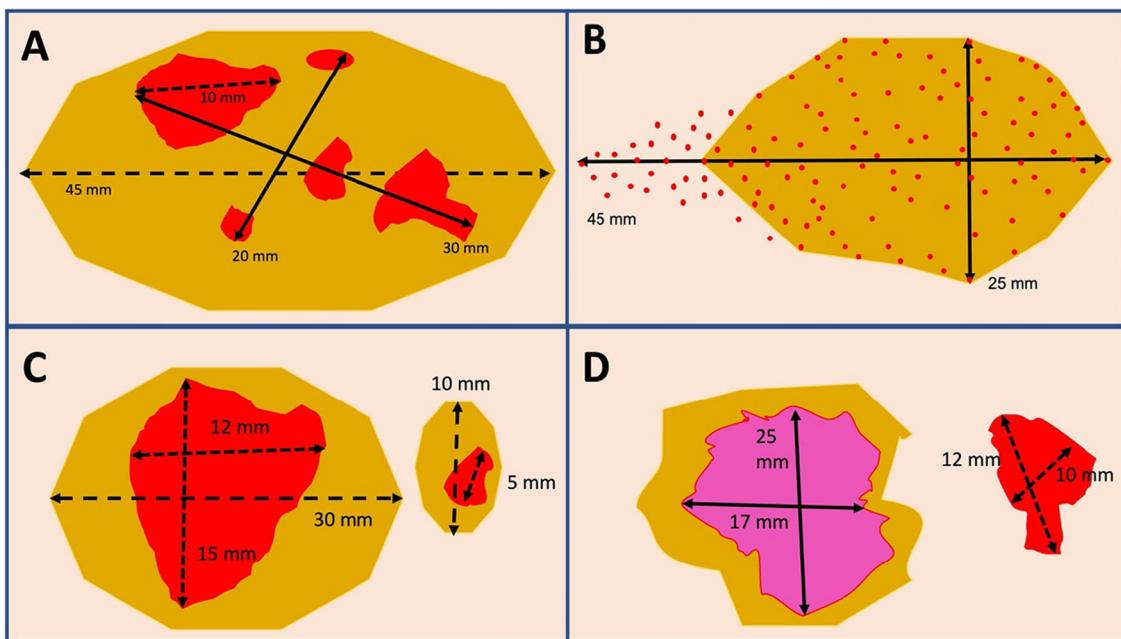


Figura 7 Ejemplos de determinación del tamaño tumoral (ypT) y mediciones de los máximos diámetros para establecer el RCB. A) Varios focos residuales de carcinoma invasivo, el mayor de ellos de 10 mm, que se extiende por un área con diámetros máximos de 30 x 20 mm, sobre un lecho tumoral fibroso de 45 mm en su conjunto. El tamaño del mayor foco invasivo (10 mm) se utiliza para establecer el estadio ypT, pero para RCB se utilizarán los diámetros máximos ocupados por celularidad residual (30 x 10 mm) teniendo en cuenta que habrá campos con lecho tumoral fibroso en los que el porcentaje de celularidad será de 0%. B) Celularidad tumoral residual muy dispersa que sobrepasa el límite del lecho tumoral fibroso. El máximo diámetro (incluyendo la zona por fuera del lecho) se utiliza para establecer el estadio ypT, en este caso 45 mm, y también para determinar el RCB (45 x 25 mm). C) Varios lechos tumorales fibrosos con celularidad invasiva residual con la misma morfología e inmunofenotipo, separados por tejido normal (tumor multicéntrico). El componente invasivo residual de mayor tamaño se utiliza para determinar el estadio ypTm (15 mm) y también para cuantificar el RCB (15 x 12 mm). D) Dos focos residuales separados por tejido normal y con diferente morfología y/o inmunofenotipo. El foco residual de mayor tamaño establece el estadio ypTm (25 mm) pero en este caso se recomienda determinar el RCB por separado en cada foco (25 x 17 mm en el mayor y 12 x 10 mm en el menor), pues el tumor de menor tamaño puede tener mayor porcentaje de celularidad y resultar en una categoría RCB más alta.

resección local. La extirpación de ganglios positivos antes del tratamiento impide evaluar la respuesta ganglionar al TNA e invalida tanto la estadificación ypN (AJCC) como el cálculo de la carga tumoral residual (RCB) tras el TNA. Además, las pacientes con ganglios inicialmente positivos pueden evitar la disección axilar si hay una respuesta en los mismos y se negativizan^{4,15,16}. El estudio de GC tras el TNA consigue tasas muy altas de identificación (> 95%) y tasas de falsos negativos comparables a las de las cirugías previas al tratamiento (< 10%)^{4,44}.

Hay más controversias con respecto al manejo de la axila tras el TNA en las pacientes con ganglios positivos al diagnóstico (cN+), que deben haber sido confirmados mediante punción o BAG, dejando alojado un marcador radiológico^{4,15}. Aproximadamente un 40% de estas pacientes hacen respuestas con negativización de los ganglios, y la detección como GC negativo puede evitar la disección axilar. Sin embargo, en este contexto las tasas de identificación de GC se reducen (80-95%) y se incrementan las tasas de falsos negativos (10-40%). Para hacer viable la estadificación axilar mediante el estudio de GC tras el TNA, deben seleccionarse a las pacientes con ganglios positivos al diagnóstico: la afectación ganglionar debe ser limitada (cN1), con altas

posibilidades de respuesta según las características biológicas del tumor (sobre todo HER2+ y TN), y demostrando la existencia de respuesta clínica y radiológica en estos ganglios. Para mejorar las tasas de detección y reducir las tasas de falsos negativos, el estándar actual es colocar un marcador en el ganglio o ganglios positivos que hayan sido analizados en el diagnóstico, emplear sistemas de detección con doble marcaje (isótopos y tinta) y resecar un mínimo de 2 ganglios centinelas, además de asegurar la resección de los ganglios positivos marcados al diagnóstico (que hasta en 25% de los casos no son detectados como centinelas) mediante su localización quirúrgica con semillas radioactivas o con arpones^{4,47}.

En estas pacientes con ganglios positivos al diagnóstico, la identificación de cualquier afectación ganglionar tras el TNA se considera actualmente indicación de una linfadenectomía^{4,48}. En las pacientes que inicialmente eran cN0, la detección de 1-2 GC positivos tras el TNA plantea la posibilidad de omitir la disección axilar en las pacientes que van a recibir radioterapia adyuvante, en un escenario equivalente al de las pacientes con GC positivo que no han recibido tratamiento sistémico, pero actualmente no hay suficientes evidencias científicas que avalen la seguridad de esta práctica⁴⁴.

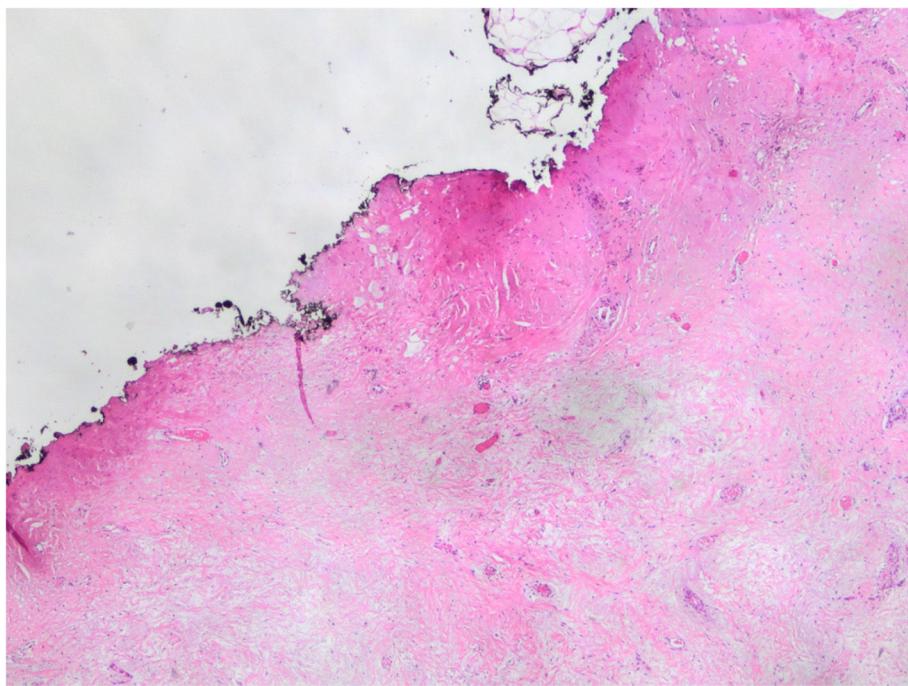


Figura 8 Lecho tumoral fibroso alcanzando ampliamente el margen de resección definido con tinta en una pieza de tumorectomía tras TNA. Aunque no existe celularidad invasiva residual en contacto con la tinta, debe reseñarse este hallazgo en el informe de la pieza (H&E, 2x).

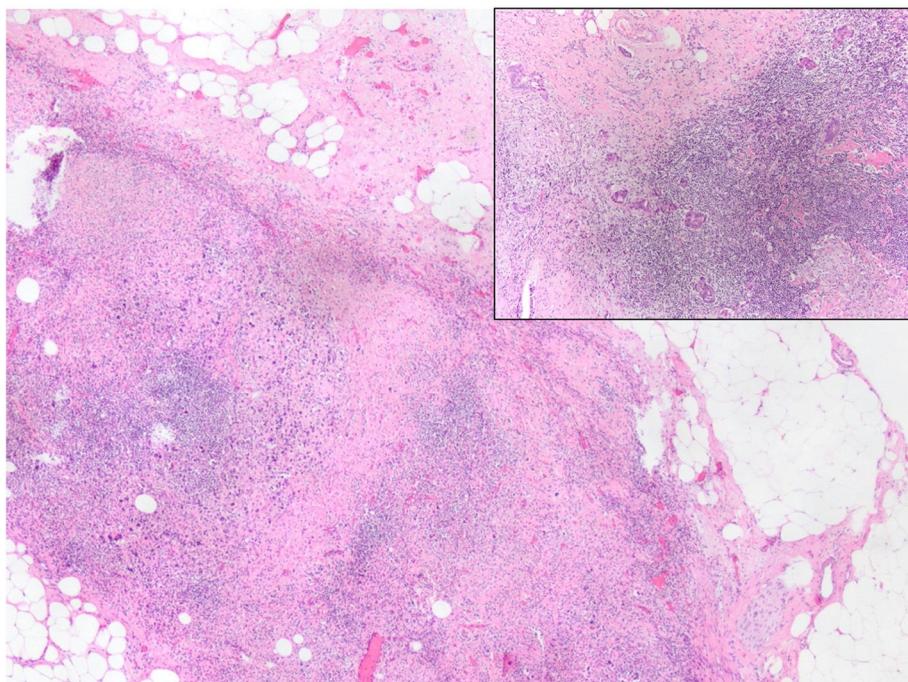


Figura 9 Imagen microscópica de un ganglio positivo con respuesta parcial a TNA, persistiendo nidos tumorales dispersos sobre áreas amplias de fibrosis. Para calcular el RCB se utiliza el número de ganglios afectos y el diámetro máximo de la metástasis de mayor tamaño. Este diámetro debe incluir la máxima longitud de tejido ganglionar (y de la extensión extracapsular si existe) que contenga celularidad invasiva residual, incluyendo las zonas de fibrosis interpuestas entre las áreas con nidos tumorales (H&E, 2x con ampliación 10x en el recuadro).

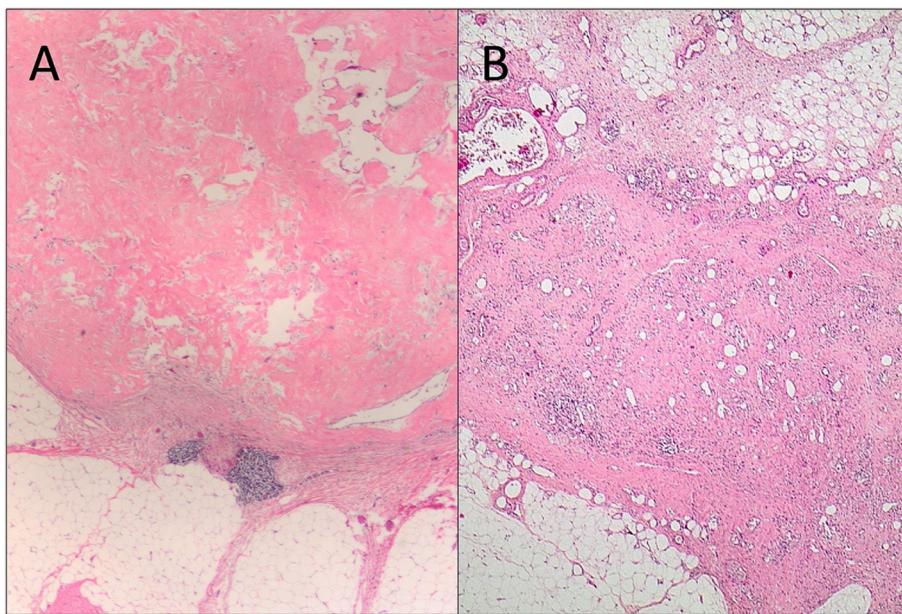


Figura 10 Dos ejemplos de ganglios con metástasis por carcinoma de mama al diagnóstico, y que se han negativizado tras el TNA (respuesta ganglionar completa). A) La respuesta al TNA aparece como una zona de densa esclerosis con hialinización. B) En este caso la respuesta en ganglio recuerda al lecho tumoral fibroso que aparece en la mama, con tejido fibro-desmoplásico mostrando vascularización incrementada, obliterando la arquitectura normal del ganglio (H&E, 2x).

Determinación de biomarcadores tras la neoadyuvancia

No hay consenso sobre la necesidad de repetir la determinación de biomarcadores en el tumor residual tras el TNA, aunque se recomienda hacerlo en algunas situaciones: cuando los resultados hayan sido no concluyentes o negativos en el diagnóstico inicial, en tumores con nula o escasa respuesta al tratamiento, y cuando aparezcan tumores multifocales con diferente morfología¹⁵. El objetivo de esta repetición es tener un mejor conocimiento de la biología del tumor residual y poder abrir nuevas posibilidades para el tratamiento adyuvante posterior.

Algunos metaanálisis han encontrado resultados discordantes entre el estado de los biomarcadores antes y después del tratamiento, 13-18% para ER, 26-32% para PR y 6-9% para HER2, y pueden implicar cambios en la terapia adyuvante posterior^{49,50}. Estas diferencias pueden obedecer tanto a problemas técnicos en las determinaciones como a heterogeneidad tumoral con la existencia de poblaciones con diferentes perfiles biológicos en el tumor primario, que pueden responder de forma diferente al tratamiento^{49,50}.

En tumores HER2+ el empleo de agentes anti-HER2 como parte del TNA incrementa la tasa de negativización tras el tratamiento, y este cambio a HER2-negativo confiere un peor pronóstico cuando queda tumor residual⁵¹.

Perspectivas de futuro

En el escenario de la neoadyuvancia y especialmente en las mujeres jóvenes, la situación ideal sería poder evitar la cirugía en los tumores con RPC tras el TNA, pues se reducirían los costes sanitarios evitando las complicaciones

posquirúrgicas y mejorando la calidad de vida de las pacientes. Son varios los motivos por los que este objetivo todavía no se ha conseguido en la práctica: aunque sabemos que los carcinomas HER2+ y TN tienen alta probabilidad de hacer RPC, no hay todavía biomarcadores capaces de predecir al 100% la respuesta y además las técnicas de imagen, a pesar de los avances, tampoco son suficientes. La concordancia entre las respuestas clínica, radiológica y patológica es baja. Solo la mitad de las respuestas radiológicas se corresponden con las respuestas patológicas, siendo la concordancia menor para los tumores luminales que para HER2+ y TN⁵². Las técnicas de imagen con mayor sensibilidad y especificidad para detectar RPC son la PET/TC con 18-fluorodeoxiglucosa, que permite identificar respuestas tempranas, y la resonancia magnética, más adecuada para evaluar respuestas al final del tratamiento⁵³. Los estudios iniciales de factibilidad para evitar la cirugía tras el TNA se basan en las pacientes con CM invasivo con alta probabilidad de conseguir RPC (HER2+ y TN) y seleccionan para entrar en el grupo de desescalada aquellos tumores con evidencia de respuesta clínico-radiológica en los que no aparece celularidad neoplásica residual tras realizar un muestreo adecuado del lecho tumoral utilizando procedimientos poco invasivos. Los resultados son mejores utilizando biopsia asistida por vacío (BAV) guiada con estereotaxia frente a BAG, muestreando el lecho tumoral tanto en la zona de enclavamiento del marcador como en áreas adyacentes, y con menos falsos negativos cuantos más sean los cilindros analizados (mínimo 6-12 cilindros según estudios), en los que debe confirmarse la presencia de lecho tumoral en una revisión histopatológica adecuada⁵⁴. Se consiguen tasas de falsos negativos en torno al 3% cuando se evalúan lechos tumorales pequeños (< 2 cm) realizando BAV representativa (por ejemplo, extrayendo marcadores radiológicos bien

situados) y excluyendo los tumores multicéntricos o con CDIS asociado⁵⁵.

Las plataformas de expresión génica han demostrado su utilidad como predictores de respuesta al TNA. Estas plataformas pueden usarse sobre las muestras obtenidas con BAG para el diagnóstico y permiten identificar subgrupos de tumores con mayor probabilidad de respuesta, como son el subtipo basal dentro de los TN, el subtipo HER2-enriquecido dentro de los tumores HER2+²⁰ y los tumores con alto riesgo genómico dentro del grupo ER+/HER2-²¹. Estudios recientes han utilizado tecnologías de inteligencia artificial («deep learning») para establecer modelos predictivos de RPC a partir de imágenes histológicas de las biopsias diagnósticas, con una capacidad predictiva superior incluso a la proporcionada por los biomarcadores clásicos como el subtipo molecular o el porcentaje de TIL⁵⁶. Estas nuevas aproximaciones, en combinación con los factores predictivos ya establecidos, permitirán avanzar en una mejor selección de los tumores con mayor posibilidad de responder al TNA.

Conclusiones

La neoadyuvancia es ya una práctica establecida en el manejo del CM, y los patólogos tienen una gran importancia en este contexto. Los resultados del estudio de la biopsia al diagnóstico son esenciales para seleccionar esta opción terapéutica y la evaluación de la respuesta a TNA es determinante para predecir el pronóstico y para establecer la necesidad de un tratamiento adyuvante sistémico posterior. Es para ello necesario estandarizar el manejo y la evaluación patológica de las piezas de mama y axila que han recibido el TNA, estableciendo una definición homogénea de RPC y utilizando sistemas de evaluación de respuesta que sean objetivos, reproducibles y clínicamente útiles. El sistema RCB cumple estos criterios y es el recomendado por los grupos cooperativos y paneles de expertos, y por tanto debe ser adoptado por los patólogos en su práctica de rutina.

Mensajes finales

- El papel del patólogo es esencial para una correcta selección de las pacientes candidatas al TNA. Debe participar en los comités multidisciplinares para la toma de decisiones, y disponer de los datos del tumor primario de toda paciente que haya recibido tratamiento.
- Es necesario estandarizar el muestreo e informe de las piezas de CM tratadas en neoadyuvancia, garantizando el correcto diagnóstico de la RCP y la evaluación del grado de respuesta en caso de persistir tumor residual.
- Para la evaluación de respuesta se recomienda el sistema RCB, por lo que el estudio microscópico debe poder aportar todos los datos necesarios para su determinación.

Financiación

No se ha recibido ningún fondo de financiación específico para la realización de esta revisión.

Consideraciones éticas

Al tratarse de un artículo de revisión no aplica la aprobación por parte del comité de ética.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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.
2. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:335-43.
3. Landercasper J, Bennie B, Parsons BM, Dietrich LL, Greenberg CC, Wilke LG, et al. Fewer reoperations after lumpectomy for breast cancer with neoadjuvant rather than adjuvant chemotherapy: a report from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1507-15.
4. Boughey JC, Alvarado MD, Lancaster RB, Symmans WF, Mukhtar R, Wong JM, et al. Surgical standards for management of the axilla in breast cancer clinical trials with pathological complete response endpoint. *NPJ Breast Cancer.* 2018;4:26.
5. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa S, Eidtmann H, Fasching P, 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.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164-72.
7. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26:2838-48.
8. Yau C, Osdoit M, van der Noorda M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2022;23: 149-60.
9. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pathological Complete Response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval (Revision 1, 2020). Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services; 2014 (Consultado Feb 2022). Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM305501.pdf>.
10. Caparica R, Lambertini M, Ponde N, Fumagalli D, de Azambuja E, Piccart M. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11 1758835919827714.
11. Bossuyt A, Spring L. Pathologic evaluation of response to neoadjuvant therapy drives treatment changes and improves long-term outcomes for breast cancer patients. *Breast J.* 2020;00:1-10. <https://doi.org/10.1111/tbj.13864>.

12. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESOM Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:1194–220.
13. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39:1485–505.
14. Colomer R, Saura C, Sanchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgues O, et al. Neoadjuvant management of early breast cancer: a clinical and investigational position statement. *Oncologist.* 2019;24:603–11.
15. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, 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.
16. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathologic characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015;26:1280–91.
17. Burgués O, López-García MA, Pérez-Míes B, Santiago P, Vieites B, García JF, et al. The ever-evolving role of pathologists in the management of breast cancer with neoadjuvant treatment: recommendations based on the Spanish clinical experience. *Clin Transl Oncol.* 2018;20:382–91.
18. Palacios J, Albanell J, Rojo F, Ciruelos E, Aranda-López I, Cortés J, et al. Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama. *Rev Esp Patol.* 2018;51:97–109.
19. Foldi J, Moughal S, Silber A, Lannin A, Killelea B, Chapgar A, et al. Single-arm, neoadjuvant, phase II trial of pertuzumab and trastuzumab administered concomitantly with weekly paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) for stage I–III HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169:333–40.
20. Prat A, Galvan P, Jimenez B, Buckingham W, Jeiranian HA, Schaper C, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using core needle biopsy samples with the Prosigna assay. *Clin Cancer Res.* 2016;22:560–6.
21. Soliman H, Wagner S, Flake DD, Robson M, Schwartzberg L, Sharma P, et al. Evaluation of the 12-gene Molecular Score and the 21-gene Recurrence Score as predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:765–71.
22. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19:40–50.
23. Gao ZH, Li CX, Liu M, Jiang JY. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20:1150. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07654-y>.
24. Dieci MV, Miglietta F, Guarneri V. Immune infiltrates in breast cancer: recent updates and clinical implications. *Cells.* 2021;10:223. <https://doi.org/10.3390/cells10020223>.
25. Amin MB, et al. AJCC Cancer Staging Manual. Eighth Edition. Springer; 2017.
26. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Keurer H, Sneige N, Buzdar A, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:9304–11.
27. Klauber-DeMore N, Ollila DW, Moore DT, Livasy C, Calvo B, Kim H, et al. Size of residual lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients is prognostic. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:685–91.
28. Wong SM, Almana N, Choi J, Hu J, Gagnon H, Natsuhashi K, et al. Prognostic significance of residual axillary nodal micrometastases and isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:3502–9.
29. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo A, Symmans W, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol.* 2007;25:2650–5.
30. Cheng E, Ko D, Nguyen M, Moo TA, Andreopoulos E, Hoda SA, et al. Residual pure intralymphatic breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy is indicative of poor clinical outcome, even in node-negative patients. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:1275–82.
31. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon A, Sarkar T, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12:320–7.
32. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Keurer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4414–21.
33. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracín C, Downs-Kelly E, Morkowski J, et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol.* 2015;28:913–20.
34. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35:1049–60.
35. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours series, 5th ed: Breast Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
36. Bossuyt V. Processing and reporting of breast specimens in the neoadjuvant setting. *Surg Pathol Clin.* 2018;11:213–30.
37. 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.
38. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas and neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:633–42.
39. Baker GM, King TA, Schnitt SJ. Evaluation of breast and axillary lymph node specimens in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy. *Adv Anat Pathol.* 2019;26:221–34.
40. Mrkonjic M, Berman HK, Done SJ, Youngson B, Mulligan AM. Breast specimen handling and reporting in the post-neoadjuvant setting: challenges and advances. *J Clin Pathol.* 2019;72:120–32.
41. Guerini-Rocco E, Botti G, Foschini MP, Marchio C, Mastropasqua MG, Perrone G, et al. Role and evaluation of pathologic response in early breast cancer specimens after neoadjuvant therapy: consensus statement. *Tumori.* 2021 <https://doi.org/10.1177/03008916211062642> (In press).
42. Zombori T, Cserni G. Patterns of regression in breast cancer after primary systemic treatment. *Pathol Oncol Res.* 2019;25:1153–61.
43. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, van den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018;52:16–25.

44. Cserni G, Maguire A, Bianchi S, Ryska A, Kovacs A. Sentinel lymph node assessment in breast cancer: an update on current recommendations. *Virchows Arch.* 2021 <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03128-z> (In press).
45. Vieites B, Lopez-Garcia MA, Martin-Salvago MD, Ramirez-Tortosa CL, Rezola R, Sancho M, et al. Predictive and prognostic value of total tumor load in sentinel lymph nodes in breast cancer patients after neoadjuvant treatment using one-step nucleic acid amplification: the NEOVATT study. *Clin Transl Oncol.* 2021;23:1377–85.
46. Gandhi A, Coles C, Makris A, Provenzano E, Goyal A, Maxwell AJ, Doughty J. Axillary surgery following neoadjuvant chemotherapy – Multidisciplinary Guidance from the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. *Clin Oncol.* 2019;31:664–8.
47. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, Tunon de Lara C, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANE 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173:343–52.
48. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol.* 2018;25:1488–94.
49. Jabbour MN, Massad CY, Boulos FI. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135:29–37.
50. Zhang N, Moran MS, Huo Q, Haffty BG, Yang Q. The hormonal receptor status in breast cancer can be altered by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Cancer Investig.* 2011;29:594–8.
51. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Dawood S, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7381–8.
52. Gampenrieder SP, Peer A, Weismann C, Meissnitzer M, Rinnerthaler G, Webhofer J, et al. Radiologic complete response (rCR) in contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) after neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer predicts recurrence-free survival but not pathologic complete response (pCR). *Breast Cancer Res.* 2019;21:19.
53. García-Vicente AM, Montes M, Sánchez-Escribano R, Caresia-Aróztegui AP, Jiménez S, Sánchez P, et al. A multidisciplinary review of the imaging and functional response to neoadjuvant treatment of early-stage breast cancer. Edición: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Medina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNM), Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM); 2022. Disponible en: https://seom.org/images/Neoadjuvant_Consensus_2022.pdf.
54. Rauch GM, Kuerer HM, Adrada B, Santiago L, Moseley T, Candelaria RP, et al. Biopsy feasibility trial for breast cancer pathologic complete response detection after neoadjuvant chemotherapy: imaging assessment and correlation endpoints. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:1953–60.
55. Koelbel V, Pfob A, Schaeffgen B, Sinn P, Feisst M, Golatta M, et al. Vacuum-assisted breast biopsy after neoadjuvant systemic treatment for reliable exclusion of residual cancer in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2022;29:1076–84.
56. Li F, Yang Y, Wei Y, He P, Chen J, Zheng Z, et al. Deep learning-based predictive biomarker of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy from histological images in breast cancer. *J Transl Med.* 2021;19:348. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03020-z>.