

# CUERPO EDITORIAL

## DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

## CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

## COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

## EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

## EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,  
Sabana Sur, San José-Costa Rica  
Teléfono: 8668002  
E-mail: [revistamedicasinergia@gmail.com](mailto:revistamedicasinergia@gmail.com)



## ENTIDAD EDITORA

### SOMEA

#### SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica  
Teléfono: 8668002  
[Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com](mailto:Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com)  
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





# Sobrevida en pacientes con cáncer de mama según su inmunohistoquímica experiencia del Instituto Oncológico Nacional - Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil, Ecuador

Survival in patients with breast cancer according to their immunohistochemistry experience of the National Oncological Institute - Society for the Fight Against Cancer, Guayaquil, Ecuador



<sup>1</sup>Dr. Pablo Ulloa Ochoa

Universidad de Guayaquil y Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0002-0624-0959>

<sup>2</sup>Dra. Soraya Ronquillo Torresano

Hospital General IESS Los Ceibos, Guayaquil, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0002-3773-9277>

<sup>3</sup>Dra. Karen Sánchez Pincay

Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0002-3049-983X>

RECIBIDO

10/02/2020

CORREGIDO

28/03/2020

ACEPTADO

15/06/2020

## RESUMEN

**Introducción:** el cáncer de mama es la patología oncológica más frecuente en la población femenina a nivel mundial, se ha logrado determinar que su pronóstico está ligado al estadio tumoral diagnóstico, al tipo histológico y al tratamiento sistémico que se aplique según el subtipo molecular. el objetivo de este estudio es identificar la asociación de la expresión de los receptores hormonales, her2/neu y el ki67 con la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama. **Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en el instituto oncológico nacional “dr. Juan Tanga Marengo” en 284 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde enero del 2006 hasta diciembre del 2013. se analizaron variables de edad, diagnóstico histológico, estadio clínico, subtipos moleculares y sobrevida. **Resultados:** la edad media estaba comprendida entre 40 y 65 años, el diagnóstico histopatológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 236

<sup>1</sup>Médico especialista en cirugía general, Universidad de Guayaquil y Universidad Católica Santiago de Guayaquil.  
[pulloa\\_88@hotmail.com](mailto:pulloa_88@hotmail.com)

<sup>2</sup>Médica general. Egresada de la Universidad de Guayaquil.  
[soraya.ronquillo.md@gmail.com](mailto:soraya.ronquillo.md@gmail.com)

<sup>3</sup>Médica general, graduado de la Universidad de Guayaquil.  
[Karen.sanchez09@cu.ucsq.edu.ec](mailto:Karen.sanchez09@cu.ucsq.edu.ec)



pacientes, el porcentaje de ki67 fue superior al 14% en el 60% de las fallecidas, el subtipo molecular más frecuente fue luminal b her2 positivo con 95 casos y mayor mortalidad en los triples negativos con un 12.76%.

**Conclusión:** el ki67 es un marcador útil para valorar el pronóstico del paciente, la clasificación molecular del tumor permitirá dirigir el tratamiento específico y con ello obtener la reestadificación clínica del paciente.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de mama; sobrevida; inmunohistoquímica; tipificación molecular; antígeno Ki-67.

### ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the most common oncological pathology in the female population worldwide, it has been determined that its prognosis is linked to the diagnostic tumor stage, histological type and systemic treatment that is applied according to the molecular subtype. The objective of this study is to identify the association of the expression of hormonal receptors, HER2/neu and Ki67 with the survival of patients with breast cancer. **Methods:** A descriptive, retrospective study was carried out at the National Oncology Institute Dr. Juan Tanca Marengo in 284 patients diagnosed with breast cancer from January 2006 to December 2013. Age, histological diagnosis, clinical stage, molecular subtypes and survival variables were analyzed. **Results:** The average age was between 40 and 65 years, the most frequent histopathological diagnosis was infiltrating ductal carcinoma in 236 patients, the percentage of Ki67 was higher than 14% in 60% of those killed, the most frequent molecular subtype luminal B HER2 was positive with 95 cases and higher mortality in negative triples with 12.76%. **Conclusion:** Ki67 is a useful marker to assess the prognosis of the patient, the molecular classification of the tumor will allow directing the specific treatment and thereby obtaining the clinical re-staging of the patient.

**KEYWORDS:** Breast neoplasm; survival; immunohistochemistry; molecular typing; Ki-67 antigen.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública, según cifras Globocan su incidencia del 2018 en lo que respecta a la población en general ocupa el segundo lugar a nivel mundial con el 11.6% y dentro de la población femenina el es el más frecuente, y dentro de las muertes por cáncer ocupa el cuarto lugar con un 6.6% (1). La incidencia del cáncer de mama es el más frecuente en países desarrollados y los que están en vías

de desarrollo, además la edad más frecuente de la mortalidad fue en mujeres de 60 a 74 años, además de un incremento en una mortalidad más temprana (2).

El pronóstico del tratamiento de los pacientes con cáncer de mama va a estar ligado a su diagnóstico inicial que además de identificar el tipo histológico al que pertenece se debe determinar el perfil inmunohistoquímico ya que con

este se va a decidir el protocolo del tratamiento neoadyuvante si es el caso y que este sea lo más acertado según los receptores captados logrando una terapia dirigida (3). El objetivo es identificar la asociación entre la histología inicial e inmunohistoquímica y la sobrevida del paciente.

## MÉTODO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional desde el año 2006 hasta 2013 en Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo"; Sociedad de Lucha contra el cáncer SOLCA Guayaquil, Ecuador.

La muestra estuvo constituida por según los criterios de inclusión:

1. Mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario.
2. Que se haya realizado pruebas inmunohistoquímicas al momento del diagnóstico inicial.
3. Que hayan acudido en el período de estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con enfermedad metastásica diseminada.
2. Que no se hayan realizado pruebas inmunohistoquímicas
3. Que no hayan acudido en el período de estudio establecido.

La muestra estuvo constituido por 284 mujeres, y se determinó el diagnóstico histológico y el subtipo molecular mediante pruebas de inmunohistoquímica. El Ki67 se analizó como una variable continua y también estableciendo el punto corte de interpretación mayor o menor del 14%.

El estudio se realizó utilizando la información contenida en la hoja de recolección de datos. Se utilizó

programas el Microsoft Office Excel 2010, donde elaboramos una base de datos para nuestro estudio, tablas y gráficas para un análisis completo de las variables a identificar.

## SUBTIPO MOLECULAR

En la actualidad se conoce de factores vinculados a la mortalidad en pacientes con cáncer de mama como son el estadio clínico inicial diagnóstico, con ello abarcamos tamaño tumoral e invasión locorregional o metastásica, además del tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral (4). En la última década se ha hecho un gran avance después de ahondar en la inmunohistoquímica de los tumores al hablar de los receptores hormonales, HER2/neu receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, ya que van a ser indicadores del beneficio probable de un tratamiento específico (5) como es el caso de los tumores positivos al HER2/neu va a ser predictivo de una respuesta potencial al tratamiento con trastuzumab de un paciente con reciente diagnóstico del cáncer de mama y su tratamiento (6-9).

La medición de la expresión del receptor de estrógenos está involucrada directamente a su pronóstico (10) y es un factor predictivo para la respuesta a los agentes moduladores de ER- $\alpha$  (ESR1) (11). El tratamiento aplicado ante la expresión de receptores progestágenos no se ha logrado evidenciar su respuesta y su influencia en el pronóstico (12-14). Sin embargo si se ha logrado determinar que ante un diagnóstico inicial triple negativo es de peor pronóstico para el paciente, ya que en la ausencia de la expresión de los receptores hormonales

y el HER2/neu no va ser efectiva la terapia hormonal ni la monoclonal (15), sin embargo, el Ki67 se está estudiando el vínculo de su expresión, ya que existe una variación importante de su proliferación y su aumento podría estar ligado a la mortalidad de los pacientes.

El Ki67 es una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células estacionadas o sin replicación, y alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis (16). El gen de Ki67 está ubicado en el brazo largo del cromosoma humano número 1013, es posible medirlo utilizando técnicas de inmunohistoquímica (17).

Actualmente la medida porcentual de este biomarcador se la realiza en conjunto con el estudio histopatológico inicial de las neoplasias mamarias y con esto poder establecer con mayor efectividad ante que patología nos encontramos, previamente se ha establecido que valores superiores al 20% del Ki67 está relacionado con mayor proliferación celular (18). Diversos estudios en cáncer de mama han determinado la utilidad del Ki67 como indicador de presencia de enfermedad residual posterior al tratamiento (18), y la clasificación realizada por Park identifica 5 subtipos moleculares identificando receptores hormonales, porcentaje de Ki67 y presencia de HER2, (19,20):

1. Luminal A: receptor de estrógeno (RE) positivo y/o receptor de progesterona (RP) positivo, HER2 negativo, grado 1-2, o Ki67 <14.
2. Luminal B/HER2 negativo: RE positivo y/o RP positivo, HER2 negativo, grado 3 o Ki67 ≥14.

3. Luminal B/HER2 positivo: RE positivo y/o RP positivo, HER2 positivo, todos los grados o cualquier valor de Ki67.
4. HER2 positivo (no luminales): RE negativo y RP negativo, HER2 positivo, todos los grados o cualquier valor de Ki67.
5. Triple negativo: RE negativo, RP negativo, HER2 negativo, todos los grados o cualquier valor Ki67.

## RESULTADOS

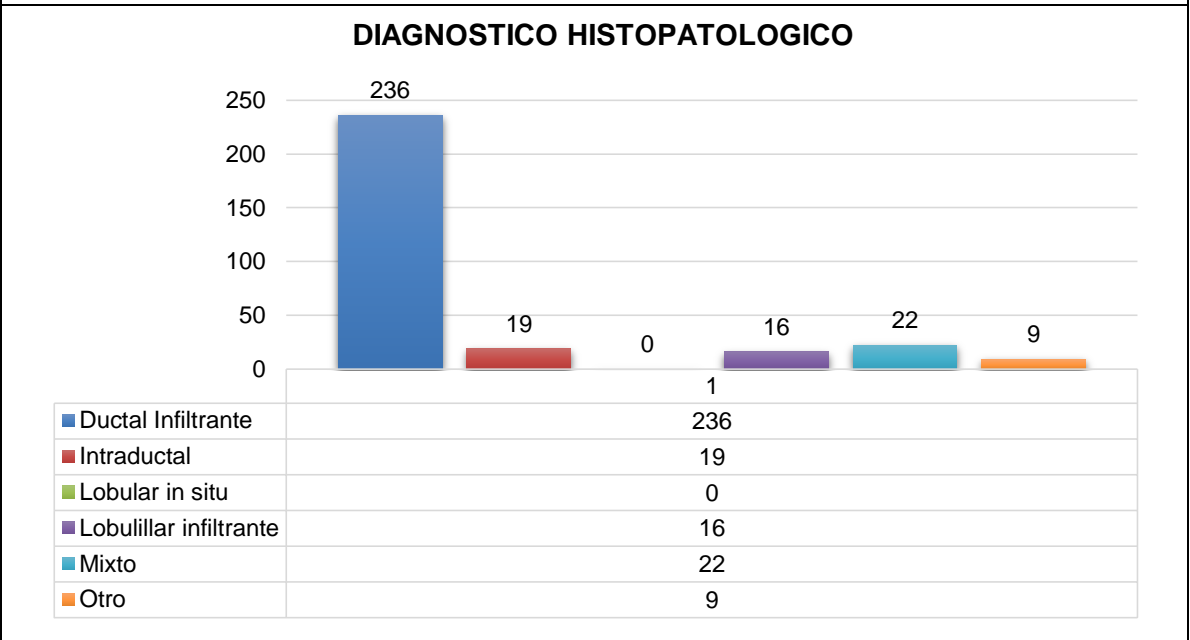
De las 284 personas incorporadas al estudio y cuya edad media estaba comprendida entre los 40 y 65 años. El diagnóstico histopatológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 236 pacientes como se lo expone en la **FIGURA 1**.

En lo que respecta al perfil inmunohistoquímico el Ki67 presentó una proliferación celular >14% en 15 pacientes de las 25 fallecidas y los subtipos moleculares encontramos que el luminal B HER2 positivo fue el más frecuente con 95 casos sin embargo el que tuvo mayor mortalidad fue el triple negativo con un 12.76% seguido de cerca del luminal B HER2 negativo con 11.53% se expone en **FIGURA 2**.

Las situaciones actuales de los pacientes desde el momento del diagnóstico presentan una supervivencia 183 pacientes libres de enfermedad, 16 pacientes vivas con enfermedad, perdidas de la consulta 72 y fallecidas 29 de las cuales se excluyeron 4 que no tenían completa inmunohistoquímica, **FIGURA 3**.

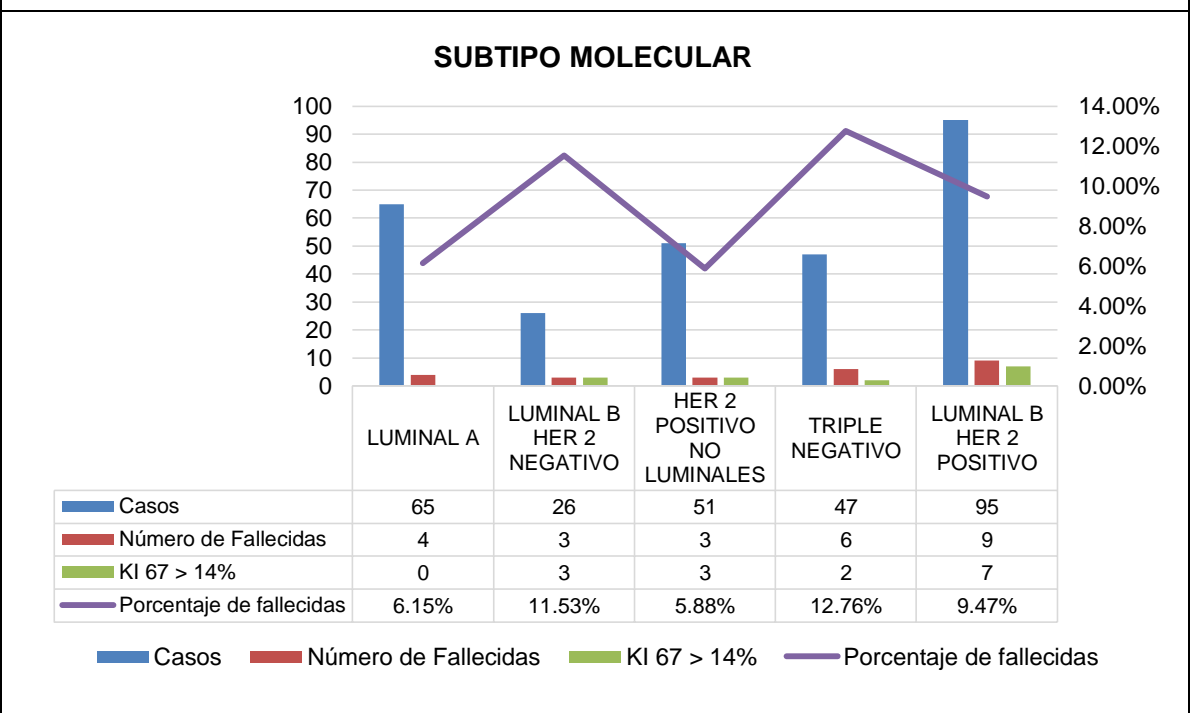
De las pacientes que al momento están libres de enfermedad predomina el triple negativo con el 63.82% seguido del luminal A con un 61.53%, **FIGURA 4**.

**FIGURA 1.** Distribución de casos de cáncer de mama según su diagnóstico histopatológico "ION - SOLCA", Guayaquil 2019



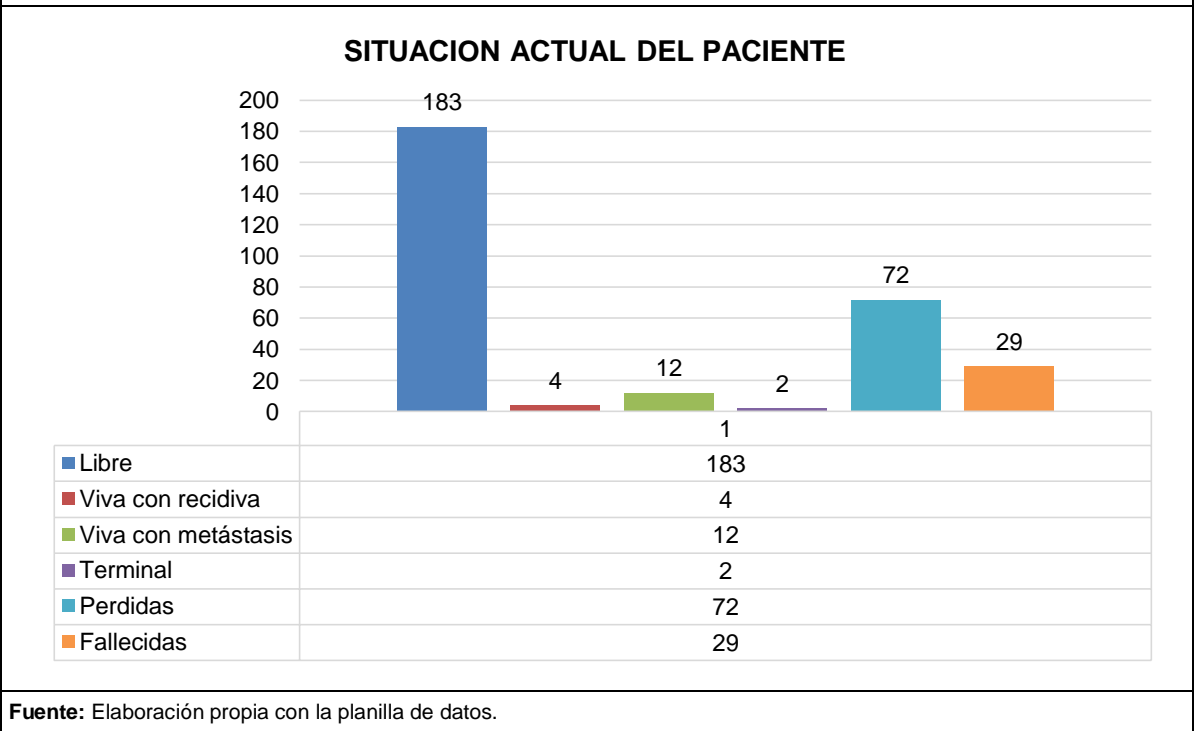
Fuente: Elaboración propia con la planilla de datos

**FIGURA 2.** Distribución de casos de cáncer de mama según su subtipo molecular y mortalidad "ION – SOLCA", Guayaquil 2019

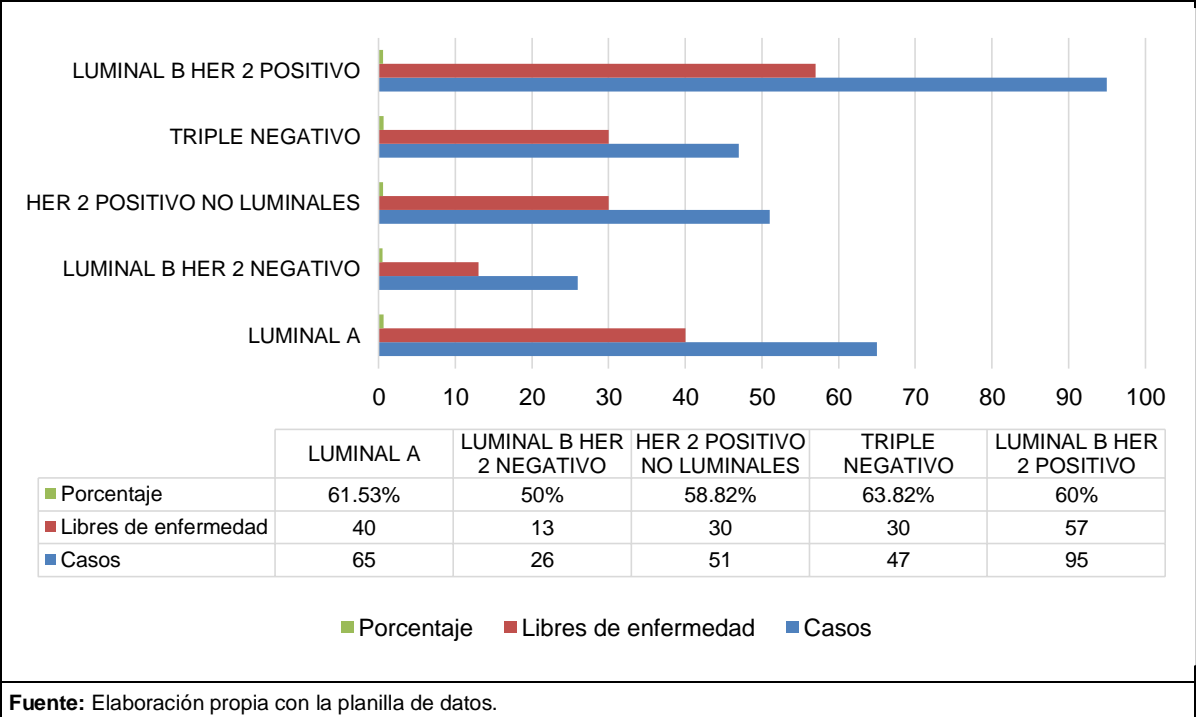


Fuente: Elaboración propia con la planilla de datos.

**FIGURA 3.** Distribución de casos de cáncer de mama según su situación actual “ION – SOLCA”, Guayaquil 2019



**FIGURA 4.** Distribución de casos de cáncer de mama según su sobrevida libre de enfermedad “ION – SOLCA”, Guayaquil 2019



## DISCUSIÓN

La diferencia entre el luminal A y el luminal B HER2 negativo es básicamente por la proliferación del Ki67 ya que este va a ser mayor del 14% y puede ser cualquier valor en los luminal B HER2 positivo, hemos podido identificar en nuestro estudio que el subtipo molecular que presentaron la mayoría de pacientes fue el luminal B HER2 positivo a diferencia de lo obtenido por Park et al y Ja Vam que predominó el luminal A (19,20), el mayor número de fallecidas pertenecían al triple negativo de igual manera identificado en diversos estudios (19-21), el subtipo que presentó el menor número de fallecidas probablemente por el advenimiento de terapias dirigidas fue el HER2 positivo no luminal diferente a lo obtenido por Bhargava, et al que determinó en su estudio que la presencia del HER2 generaría un mal pronóstico (22).

En lo que refiere a la histología de igual manera que lo encontrado por Goldhrisch (23) la histología de mayor frecuencia fue el carcinoma ductal infiltrante.

Dentro de los subtipos moleculares que no se ha establecido un punto de corte del Ki67 como son luminal B HER2 positivo, HER2 no luminal y triple Negativo, se pudo determinar que la proliferación superior al 14% fue determinante en los pacientes fallecidos a excepción de los triples negativos, 9/7, 3/3, 6/2, lo que lo confirma como un biomarcador de mal pronóstico similares resultados han sido identificados en diversos estudios (17,18,24) datos similares se han logrado determinar en el presente estudio.

## CONCLUSIÓN

Previamente se ha relacionado la estadificación clínica y el tipo histológico para determinar el pronóstico del paciente con cáncer de mama, siendo el ductal infiltrante el que predominó en el presente estudio.

Actualmente se han implementado pruebas inmunohistoquímicas del tumor biopsiado y esto ha permitido clasificarlo molecularmente, según características independientes de cada tumor permitiendo prever la posibilidad de respuesta a un tratamiento aplicado generando un gran impacto en la respuesta al tratamiento adyuvante aplicado.

En lo que respecta al estudio realizado el subtipo molecular más frecuente fue luminal B HER2 positivo, el subtipo con mayor mortalidad fue el triple negativo esto es debido por la dificultad de aplicar un tratamiento específico, además se identificó que de las 25 pacientes fallecidas 15 presentaron el Ki67 >14% manteniendo su importancia como marcador de la proliferación celular al momento del diagnóstico.

En lo que respecta al periodo libre de enfermedad que fue tomado a 5 años desde el 2013, de las 183 pacientes libres de enfermedad el subtipo que presentó menor sobrevida fue el luminal B HER2 negativo con solo el 50% de los casos diagnosticados, y la mejor fue por el triple negativo con el 63.82% equivalente a 30 de los 47 casos diagnosticado, esto indica que no se puede considerar aisladamente sola al subtipo molecular como un predictor claro de el pronóstico del paciente, sino



también la estadificación clínica al momento del diagnóstico de inicio, el tratamiento oportuno, cirugía con márgenes libres y el control, seguimiento adecuado de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
2. Cáncer en Guayaquil - Registro de Tumores 2011 - 2017 Autor: Sociedad de Lucha Contra el Cáncer Sede Nacional Instituto Oncológico Nacional - Dr. Juan Tanca Marengo Consejo Editorial: Dr. Juan Tanca Campozano Editor: Dr. Carlos Arreaga Salazar.
3. Morrow, M., Strom, E. A., Bassett, L. W., Dershaw, D. D., Fowble, B., Harris, J. R. & Winchester, D. P. (2002). Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 52(5), 256-276. <https://doi.org/10.3322/caniclin.52.5.256>
4. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*.2008;17(4):323---34. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2008.02.002>
5. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies. *J Clin Oncol* 2005;23:9067–9072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.0454>
6. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053028>
7. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
8. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>
9. Patani N, Martin LA, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. *Int J Cancer*. 2013;133(1):1---13. <https://doi.org/10.1002/ijc.27997>
10. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:227–237. <https://doi.org/10.1023/A:1006133418245>
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of

- the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)
12. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1059–1065. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.9437>
  13. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846–3852. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9453>
  14. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Chemoendocrine compared with endocrine adjuvant therapies for node-negative breast cancer: predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors—International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1404–1410. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6393>
  15. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008;10(4):R65. <https://doi.org/10.1186/bcr2124>
  16. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro Jr G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504–13. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603756>
  17. Sahin A, Ro J, Ro JY, Blick MB, el-Naggar AK, Ordonez NG, et al. Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma Significant correlation with prognosis. *Cancer.* 1991;68(3):549–57. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910801\)68:3<549::AID-CNCR2820680318>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910801)68:3<549::AID-CNCR2820680318>3.0.CO;2-J)
  18. Mikami Y, Ueno T, Yoshimura K, Tsuda H, Kurosumi M, Masuda S, et al. Interobserver concordance of Ki67 labeling index in breast cancer: Japan Breast Cancer Research Group Ki67 Ring Study. *Cancer Sci.* 2013;104(11):1539–43. <https://doi.org/10.1111/cas.12245>
  19. Park S, Koo JS., Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012; 21(1): 50–7. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.008>
  20. JA VAN, CJH HAGE, VELDE JPJULIEN, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. Impact of age, tumor characteristics, and treatment on local control and disease outcome in early stage breast cancer. 2001;: p. 33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.22.4224>

21. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J, 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. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15):1796-1804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
22. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009;2:444-55.
23. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep 1;24(9):2206–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
24. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35: p. 1061. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4406>