

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



“ Carga Tumoral Residual (RCB) y pronóstico en pacientes con cáncer de mama luminal B en el Centro de Cáncer de Mama del Sistema TecSalud, durante el periodo de 2012-2020 ”

Presentada por:

Elizabeth Suárez Márquez

Para obtener el grado de:

Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud – Secretaría de Salud del Estado de
Nuevo León

Monterrey, Nuevo León. 18 de noviembre del 2022

Investigador Principal

Dra. Elizabeth Suárez Márquez

Residente de 4° año de Ginecología y Obstetricia

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas, Tecnológico de Monterrey – SSNL

Hospital de adscripción: Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Investigadores Asociados y Colaboradores

Dr. Gerardo Israel Magallanes Garza

Dr. Carlos Villegas Cruz

Asesor Metodológico de Tesis

Dra. Cynthia Villarreal Garza

Coordinador de Investigación Clínica de la Residencia en Ginecología y Obstetricia

Dr. Carlos Villegas Cruz

Departamentos Participantes

Centro de Cáncer de Mama del Hospital Zambrano Hellion

Instituciones Participantes

TecSalud - Hospital San José y del Hospital Zambrano Hellion

Dedicatoria y Agradecimientos

A mis padres, José y Rosa, por siempre impulsar mis sueños, confiar en mis decisiones y brindarme su amor y apoyo incondicional.

A mi director de tesis, el Doctor Gerardo Magallanes, quien me ha guiado en la realización de este proyecto, por sus enseñanzas y entusiasmo.

Al Tecnológico de Monterrey, por ser mi segundo hogar y darme la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado y convertirme en especialista.

Glosario

AC- Doxorubicina/ciclofosfamida

AJCC- *American Joint Committee on Cancer*

RCB- *Residual Cancer Burden*

EFS- Supervivencia libre de eventos

HER2- Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

GH- Grado histológico

IHQ- Inmunohistoquímica

OS- Sobrevida global

pCR- Respuesta patológica completa

RE- Receptores de estrógeno

RP- Receptores de progesterona

Tabla de contenido

1.0	RESUMEN	1
2.0	SÍNTESIS (RESUMEN, ABSTRACT)	3
3.0	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
4.0	ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	7
4.1	ANTECEDENTES	7
4.2	JUSTIFICACIÓN	9
5.0	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN OBJETIVOS E HIPÓTESIS	11
5.1	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
5.2	OBJETIVO PRINCIPAL	11
5.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	11
5.3	HIPÓTESIS	11
5.3.1	<i>Hipótesis Nula</i>	12
5.3.2	<i>Hipótesis Alternativa</i>	12
6.0	DISEÑO DEL ESTUDIO	12
6.1	DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	12
6.2	FUNDAMENTOS PARA EL DISEÑO DEL ESTUDIO	12
6.3	FUNDAMENTOS PARA LA POBLACIÓN DE PACIENTES	12
7.0	MATERIALES Y MÉTODOS	13
7.1	PACIENTES	13
7.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
7.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
8.0	METODOLOGÍA	15
8.1	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	15
9.0	VARIABLES	16
10.0	TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
11.0	CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
11.1	CUMPLIMIENTO CON LAS LEYES Y REGULACIONES	20
11.2	CONSENTIMIENTO INFORMADO	20
11.3	COMITÉ DE ÉTICA	20
11.4	CONFIDENCIALIDAD	20
12.0	RIESGOS PREVISIBLES Y PROBABLES	21
13.0	PROTECCIÓN FRENTE AL RIESGO FÍSICO Y/O EMOCIONAL	22
14.0	RESULTADOS	22
15.0	DISCUSIÓN	38
14.0	CONCLUSIÓN	44
15.0	BIBLIOGRAFÍA	45
16.0	ANEXOS	53

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características generales de la cohorte global y por subtipo molecular.....	22
Tabla 2. Modelo de análisis multivariado por regresión de Cox para la identificación de factores independientes asociados con recurrencia en pacientes con cáncer de mama.....	36
Tabla 3. Modelo de análisis multivariado por regresión de Cox para la identificación de factores independientes asociados con muerte en pacientes con cáncer de mama.....	37
Figura 1. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el estadio clínico.....	24
Figura 2. Supervivencia global de acuerdo con el estadio clínico.....	24
Figura 3. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB.....	25
Figura 4. Supervivencia global de acuerdo con el RCB.....	26
Figura 5. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal A.....	27
Figura 6. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular HER2+.....	27
Figura 7. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular triple negativo.....	28
Figura 8. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B.....	28
Figura 9. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B HER2+.....	39
Figura 10. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B HER2-.....	29
Figura 11. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal A.....	30
Figura 12. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular HER2+.....	31
Figura 13. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular triple negativo.....	31
Figura 14. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B.....	32
Figura 15. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B HER2+.....	32
Figura 16. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B HER2-.....	33

Figura 17. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con estadio clínico I-II.....	34
Figura 18. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con estadio clínico III.....	34
Figura 19. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con estadio clínico I-II.....	35
Figura 20. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con estadio clínico III.....	35

1.0 RESUMEN

“ Carga Tumoral Residual (RCB) y pronóstico en pacientes con cáncer de mama luminal B en el Centro de Cáncer de Mama del Sistema TecSalud, durante el periodo de 2012-2020 ”

Antecedentes: La Carga Tumoral Residual (RCB) es un método estandarizado que evalúa y cuantifica la cantidad de enfermedad residual en la mama y los ganglios linfáticos después de quimioterapia neoadyuvante. Su relevancia pronóstica ha sido validada en estudios previos. El propósito del presente estudio es describir los hallazgos de la carga tumoral residual en pacientes con cáncer de mama posterior a quimioterapia neoadyuvante, subtipo luminal B, tratadas en el Centro de Cáncer de Mama del Sistema Tec Salud entre 2012-2020, y determinar su relación con el pronóstico de dichas pacientes, con énfasis especial en sobrevida global (OS) y supervivencia libre de eventos (EFS).

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyó a 170 pacientes tratadas en el Centro de Cáncer de Mama del Sistema Tec Salud durante el periodo de 2012 a 2020 que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posterior manejo quirúrgico. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos para obtener las características clínicas al diagnóstico, y los reportes de histopatología para obtener los datos necesarios para calcular el índice de carga residual tumoral (RCB). Se determinó la relación entre carga tumoral residual (RCB) y sobrevida global (OS) y supervivencia libre de eventos (EFS).

Resultados: Se incluyeron un total de 170 pacientes, con una mediana de edad de 50 (42-56) años. Correspondieron a 42 (24.7%) subtipo histológico luminal A, 63 (37.1%) luminal B (de estas, 27 pacientes con expresión HER2+ y 36 sin expresión HER2), 18 (10.6%) HER2+ y 47 (27.6%) triple

negativo. Se identificaron 40 (23.5%) con RCB de 0, 10 (5.9%) RCB 1, 61 (35.9%) RCB 2, y 59 (34.7%) RCB 3. La mediana de seguimiento de las pacientes de la cohorte fue de 30 (14-55) meses. La supervivencia libre de eventos a 36 meses fue de 90.9%, 88.9%, 90.3% y 70.5% para los RCB 0, 1, 2 y 3, respectivamente (P=0.012). La supervivencia global a 36 meses fue de 97.4%, 100%, 89.1% y 79.1% para los RCB 0, 1, 2 y 3, respectivamente (P=0.004). El RCB se asoció con un impacto significativo en la supervivencia de pacientes con subtipo luminal B. Se encontraron como factores de mal pronóstico independientes tener un RCB 3 (de recurrencia: HR 5.19, IC 95% 1.82-14.76; de muerte, HR 12.25, IC 95% 2.7-55.53) y un estadio clínico III (de recurrencia: HR 2.61, IC 95% 1.01-6.77; de muerte: HR 4.75 IC 95% 1.52-14.85), y de buen pronóstico un subtipo histológico luminal A (considerando a las pacientes con subtipo luminal B como referencia basal) (de recurrencia: HR 0.03, IC 95% 0.004-0.28; de muerte: HR 0.09, IC 95% 0.01-0.47).

Conclusión: Las pacientes con subtipo luminal B tuvieron una menor supervivencia con el aumento del puntaje de RCB, más marcadamente en pacientes con RCB 3. Se demostró un peor pronóstico independiente de otras variables en pacientes que presentaron estadio clínico III como un RCB 3, así como mejor pronóstico en pacientes con luminal A.

2.0 SÍNTESIS (Resumen, abstract)

Título	Carga Tumoral Residual (RCB) y pronóstico en pacientes con cáncer de mama luminal B en el Centro de Cáncer de Mama del Sistema TecSalud, durante el periodo de 2012-2020
Fase de estudio	No aplica
Tipo de estudio	Clínico, observacional, descriptivo, retrospectivo.
Clasificación del estudio Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17	Sin riesgo.
Objetivo Principal	Determinar la relación entre carga tumoral residual y pronóstico en un grupo de pacientes con cáncer de mama luminal B, tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante en un centro de atención en Monterrey, con énfasis especial en supervivencia global (OS).
Objetivos secundarios	<ul style="list-style-type: none">● Determinar la relación de carga residual tumoral (RCB) con supervivencia libre de eventos (EFS) en pacientes con cáncer de mama luminal B.● Determinar la relación de carga residual tumoral (RCB) con supervivencia libre de enfermedad (EFS) y sobrevida global (OS) en las diferentes etapas clínicas.
Hipótesis Nula	Una menor carga tumoral residual no se relaciona con una mejor sobrevida global en pacientes con cáncer de mama luminal B.
Hipótesis alterna	Una menor carga tumoral residual se relaciona con una mejor sobrevida global en pacientes con cáncer de mama luminal B.

Pregunta de Investigación	¿Cuál es la relación entre la carga tumoral residual y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama luminal B?
Grupo a investigar	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama primario subtipo molecular luminal B; no metastásico, sometidas a quimioterapia neoadyuvante previo a recibir manejo quirúrgico, en el Centro de Cáncer de Mama del Sistema Tec Salud entre 2012-2020.
“N”	Todas las pacientes incluidas en la base de datos que cumplan los criterios de inclusión. 170 pacientes para análisis
Duración aproximada del estudio	20 semanas

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres a nivel mundial, con cerca de 2 millones de nuevos casos diagnosticados por año. Tan solo en 2020, se diagnosticaron 29 929 nuevos casos en México. Además, representa la principal causa de muerte por cáncer en nuestro país, acumulando un total de 7 931 muertes en 2020, de acuerdo al último reporte emitido por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud(1). Contrario a los países desarrollados en donde el 60 por ciento de los casos se detecta en etapas tempranas, en nuestro país, la mayoría se detectan en fases avanzadas cuando la probabilidad de supervivencia a 5 años es menor a 30 por ciento(2).

Aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de mama pueden ser explicados por factores de riesgo reconocibles. Los principales son el sexo femenino y la edad. La mayoría de los casos se detectan en mujeres de 50 años o más (3). En México, la edad media de diagnóstico es de 52.5 años, una década inferior a la población de América del Norte y Europa Occidental. La incidencia aumenta con la edad, por lo que junto con el envejecimiento poblacional, se prevé un aumento

lineal en el número de casos de cáncer de mama en los próximos años. Asimismo, en nuestro país el cáncer de mama en menores de 40 años es más frecuente (13.3%) comparado con Norteamérica o Europa (4).

Solamente alrededor del 10 por ciento de los casos de cáncer de mama se asocia a factores hereditarios y genéticos. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea ocasionada por la acumulación progresiva de aberraciones genéticas incluidas mutaciones puntuales, amplificaciones cromosómicas, deleciones, rearrreglos, translocaciones, y duplicaciones. Solo un 10 por ciento se debe a mutaciones en la línea germinal, mientras que la mayoría de los casos ocurren de manera esporádica y son atribuidos a alteraciones genéticas somáticas(5). Encima, el riesgo puede modificarse por factores demográficos, ambientales y del estilo de vida(6).

El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad. La región norte del país, incluido el estado de Nuevo León, presenta la prevalencia de obesidad más alta en el grupo de edad de 20 años o más (42%) en México (7). Las mujeres obesas postmenopáusicas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama, en comparación con las no obesas, lo cual parece deberse a niveles altos de estrógenos circulantes por conversión periférica. Además, las supervivientes de cáncer de mama que desarrollan obesidad, tienen un mayor riesgo de recurrencia o de segundos primarios(8)(9)(10).

El manejo del cáncer de mama depende del estadio al momento de la presentación. La Clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) se ha convertido en el punto de referencia para clasificar pacientes con cáncer, ayuda a determinar el pronóstico, y en la determinación del manejo más adecuado(11). Dicha clasificación en su octava edición (TNM8) incorpora el uso de biomarcadores aunado a la clasificación anatómica que incluye tamaño del tumor, ganglios linfáticos y metástasis (TNM). Los biomarcadores incluidos son los

correspondientes con la clasificación molecular del cáncer de mama y el grado nuclear del tumor reportado en el estudio histopatológico (12).

Se han descrito cuatro subtipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y el similar a mama normal) definidos inicialmente mediante genómica³⁴. Sin embargo, hoy en día se utilizan metodologías más accesibles como la inmunohistoquímica (IHQ), empleando como marcadores los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y HER-2 (13)(14)(15)(16). En la **tabla 1** se muestran los diferentes subtipos moleculares. En la población mexicana, se presentan en promedio receptores hormonales positivos en un 60 por ciento, HER-2 positivos en 20.4 por ciento y triples negativos 23.1 por ciento. (17)(18).

Tabla 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ

Subtipo	Aproximación por histoquímica
Luminal A	RE +, RP >20%, Ki 67 <20% GH* 1 o 2 y HER-2-
Luminal B	(HER-2 negativo) RE +, HER-2-, RP <20% o Ki 67 >20% GH *3
	(HER-2 positivo) RE +, HER-2 +, RP y Ki 67 cualquier valor
HER-2	HER-2 +, RE – y RP -
Triple negativo	RE -, RP – y HER-2-

Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 9na ed. (2021). p.53

En los últimos años el tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado de manera importante, ofreciendo una variedad de opciones disponibles. Se requiere de un equipo multidisciplinario que involucre a los servicios de cirugía oncológica, radiología oncológica y oncología médica. Lo anterior se ha asociado con una reducción en la mortalidad por dicha malignidad(12).

4.0 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

4.1 Antecedentes

Históricamente, la quimioterapia neoadyuvante era reservada para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en quienes el manejo quirúrgico ya no era una opción terapéutica. Hoy en día se recomienda en pacientes con tumores operables con el fin de evitar cirugías radicales, ofrecer manejos conservadores, y mejorar los resultados estéticos postquirúrgicos. Además, la respuesta a la terapia neoadyuvante puede influenciar la selección del manejo postoperatorio (30).

Evaluar la respuesta a la quimioterapia con el objetivo de mejorar la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y sobrevida general (OS) se ha vuelto un punto clave en la monitorización del tratamiento de pacientes con cáncer de mama (31)(32)(33). La evaluación histopatológica de la pieza quirúrgica se considera el método más adecuado para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. (33)(34)(35).

De acuerdo al metaanálisis realizado por el *Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer working group* publicado en 2014, alcanzar una respuesta patológica completa (pCR) seguido de quimioterapia neoadyuvante se asocia con una mejor sobrevida a largo plazo (36). Se define como la ausencia de cáncer invasor en mama o nódulos linfáticos en las piezas quirúrgicas obtenidas después del tratamiento con radiación o quimioterapia (15).

En 2021 se realizó una búsqueda en PubMed utilizando el término “ respuesta patológica completa y pronóstico en cáncer de mama”, la cual arrojó 1531 artículos publicados entre enero 2014 y diciembre 2019. Sin embargo, representa un criterio de valoración binaria, ya que solo se evalúa si existe o no presencia de células tumorales en la muestra examinada , sin distinción entre las pacientes con cantidades de enfermedad residual variadas, por lo que se pierde información valiosa (28)(36). Por ende, se han desarrollado otros índices de respuesta que cuantifican la cantidad de

enfermedad residual, tales como la Carga Residual Tumoral (RCB), Índice de Respuesta Neoadyuvante (NRI) y Neo-Bioscore (36).

La Carga Residual Tumoral (RCB) fue propuesta en 2007 como un método estandarizado para evaluar y cuantificar la cantidad de enfermedad residual en la mama y los ganglios linfáticos después de quimioterapia neoadyuvante.

Es una escala continua compuesta por cuatro clases del RCB-0 a RCB-3, que ayuda a categorizar a los pacientes de acuerdo a la carga tumoral residual. RCB-0 es equivalente a una respuesta patológica completa. RCB-1, enfermedad residual dispersa; RCB-2, carga tumoral moderada; y RCB-3, carga tumoral significativa(29). Se evalúa a partir de variables anatomopatológicas de las piezas quirúrgicas de los sitios tumorales iniciales y ganglios linfáticos tras completar la terapia neoadyuvante. Se calcula mediante una fórmula ya establecida tomando en cuenta seis variables.

En términos generales la evaluación del sitio primario requiere que se identifiquen los siguientes puntos:

- I. Identificar las dos dimensiones transversales del sitio residual tumoral de mayor tamaño (d_1 Y d_2) medidas en milímetros (mm)
- II. Estimar la proporción de sitio tumoral inicial ocupada por carcinoma medido en porcentaje del 0 a 90 por ciento (%CA), y
- III. Estimar la proporción de carcinoma con componente *in situ* (% CIS)

La evaluación de los ganglios linfáticos regionales requiere lo siguiente:

- I. Cuantificar ganglios linfáticos positivos (LN)
- II. Medición el diámetro de la metástasis linfática de mayor tamaño (d_{met})

La información obtenida de las mediciones anteriores se vacía en una calculadora que puede encontrarse en la página del *MD Anderson Cancer Center*, y mediante una fórmula preestablecida se obtiene un índice que posteriormente se categoriza en una de las cuatro clases.

Un grupo de investigadores de la Universidad de San Francisco California (UCSF) publicaron en diciembre de 2021 un análisis multicéntrico de la evidencia disponible hasta 2019 que validaba la Carga residual tumoral (RCB) como una escala pronóstica en cáncer de mama. En dicho estudio se incluyeron 5, 161 pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante. El objetivo principal fue evaluar la sobrevida libre de enfermedad durante el seguimiento de las pacientes. La carga residual tumoral resultó ser pronóstica con los diferentes subtipos de cáncer de mama, además una mayor clase de carga residual tumoral se asoció con peor sobrevida libre de enfermedad (28).

La importancia pronóstica de la carga residual tumoral está bien establecida. Suma información a la evaluación binaria de la respuesta patológica completa respecto a la sobrevida a largo plazo. La consistencia pronóstica demostrada en diferentes estudios realizados en diversos países y escenarios clínicos resalta la reproducibilidad y capacidad para generalizar la implementación de la carga residual tumoral con el fin de realizar una evaluación estandarizada post-tratamiento. Lo anterior es especialmente relevante con las crecientes opciones de tratamiento adyuvante en los casos de enfermedad residual con el fin de individualizar el tratamiento para cada paciente (28).

4.2 Justificación

En la población mexicana, se presentan en promedio receptores hormonales positivos en un 60 por ciento, HER-2 positivos en 20.4 por ciento y triples negativos 23.1 por ciento. (17)(18).

Los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama han mostrado diferencias en cuanto a su incidencia, factores de riesgo, sensibilidad al tratamiento y pronóstico. (19)(20)(21). De la misma forma, existe diferencia en la distribución de los subtipos moleculares en los diferentes grupos de edad. (22). Diversos estudios han mostrado que mujeres jóvenes, en comparación con las mujeres de mayor edad, presentan fenotipos más agresivos de cáncer de mama incluidos los subtipos con receptores de hormonas negativos, Her2 sobreexpresado, alto grado histológico y valores elevados de Ki67, los cuales contribuyen a un peor pronóstico en este grupo de edad (23)(24)(25)(26).

Los subtipos con Her2 sobreexpresado recurren con mayor frecuencia si se comparan con los subtipos Her2 negativo. Además, suelen recurrir durante los primeros 3 años posteriores al tumor primario y parecen alcanzar una meseta similar al subtipo triple negativo.

Independientemente del estatus del receptor de hormonas, suelen presentar metástasis viscerales, en comparación con los subtipos luminal A que presentan metástasis principalmente a hueso. (43).

La evaluación de los receptores hormonales y Her2 proporciona información pronóstica y predictiva con respecto a la respuesta a la terapia endocrina y dirigida anti-Her2, respectivamente, y su determinación se ha establecido de rutina para el manejo de las pacientes con cáncer de mama(27).

El propósito del presente estudio es describir los hallazgos de la carga residual tumoral en pacientes postneoadyuvancia, subtipo luminal B; tratadas previamente en un centro de atención en Monterrey, con el fin de determinar su relación con el pronóstico de dichas pacientes, con énfasis especial en sobrevida general (OS) y así, lograr individualizar las opciones de tratamiento adyuvante.

Hasta la fecha no se han publicado estudios similares, que comparen la relación entre la carga tumoral residual y pronóstico en pacientes con cáncer de mama subtipo luminal B en la población

mexicana, por lo que el presente estudio aportará información relevante para guiar el manejo adyuvante en casos de este subtipo molecular y probablemente intervenir en el curso natural de esta enfermedad.

5.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5.1 Pregunta de investigación

¿ Existe relación entre la carga tumoral residual y el pronóstico en pacientes con cáncer de mama subtipo luminal B?

5.2 Objetivo Principal

Determinar la relación entre carga tumoral residual y pronóstico en un grupo de pacientes con cáncer de mama luminal B, tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante en un centro de atención en Monterrey, con énfasis especial en supervivencia global (OS).

5.2 Objetivos Secundarios

- Determinar la relación de carga residual tumoral (RCB) con supervivencia libre de eventos (EFS) en pacientes con cáncer de mama luminal B.
- Determinar la relación de carga residual tumoral (RCB) con supervivencia libre de eventos (EFS) y sobrevida global (OS) en las diferentes etapas clínicas.

5.3 Hipótesis

5.3.1 Hipótesis Nula

Una menor carga tumoral residual no se relaciona con un mejor pronóstico en pacientes con cáncer de mama luminal B.

5.3.2 Hipótesis Alterna

Una menor carga tumoral residual se relaciona con una mejor sobrevida global en pacientes con cáncer de mama luminal B.

6.0 DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1 Descripción del estudio

Por área de estudio: clínico

Por maniobra de intervención: observacional

Por análisis: descriptivo

Por temporalidad : retrospectivo

6.2 Fundamentos para el diseño del estudio

El estudio consistió en una revisión de expedientes de manera retrospectiva, de una manera no probabilística, obtenida a conveniencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama luminal B que recibieron quimioterapia neoadyuvante previo a cirugía, durante el periodo comprendido de enero 1 de 2012 a diciembre 31 de 2020 en el Centro de Cáncer de Mama del Sistema Tec Salud. Es un estudio observacional .

6.3 Fundamentos para la población de pacientes

Se incluyeron a todas las pacientes que se atendieron en el Centro de Tratamiento de Cáncer de Mama del sistema Tec Salud de 2012 a 2020, que recibieron quimioterapia neoadyuvante previo a manejo quirúrgico, que cumplan con los criterios de inclusión, y que se cuente con los expedientes y reporte de histopatología para realizar su análisis y comparación.

7.0 MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Pacientes

Todas las pacientes que se atendieron en el Centro de Tratamiento de Cáncer de Mama del sistema Tec Salud en el periodo de 2012 a 2020 que cumplan con los criterios de inclusión y que se cuente con los expedientes para realizar su análisis y comparación. Asimismo, solo se incluyeron pacientes que hayan otorgado su consentimiento mediante firma autógrafa del documento titulado “Aviso de Privacidad” en su primer visita al Sistema Tec Salud como se estipula en el apartado 10.0 de Confidencialidad.

7.2 Criterios de Inclusión

- Pacientes que hayan otorgado su consentimiento mediante firma autógrafa del documento titulado "Aviso de Privacidad" en su primer visita al Sistema Tec Salud
- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes con cáncer no metastásico.
- Pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes sometidas a cirugía posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que cuenten con bloques de parafina y laminillas para realizar cuantificación de carga residual tumoral (RCB).

7.3 Criterios de Exclusión

- Pacientes que no hayan otorgado su consentimiento mediante firma autógrafa del documento titulado "Aviso de Privacidad" en su primer visita al Sistema Tec Salud
- Pacientes que recibieron terapia neoadyuvante endocrina.
- Pacientes con cáncer metastásico.
- Pacientes con cáncer de mama bilateral.
- Pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que no fueron sometidas a cirugía posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes a las que se les realizó biopsia escisional de nódulo linfático previo a quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes que no contaban con información suficiente para el seguimiento en el expediente clínico.

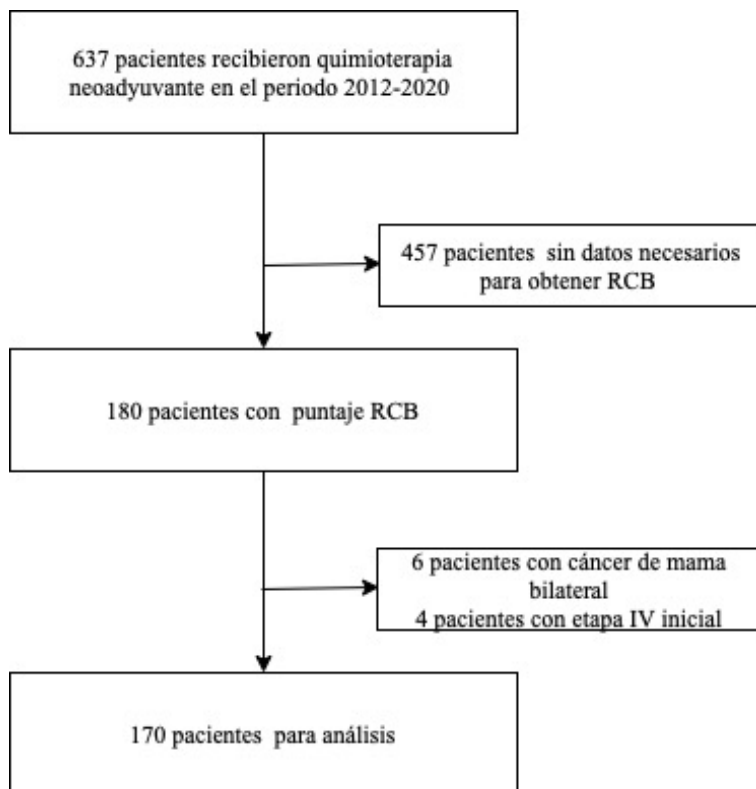
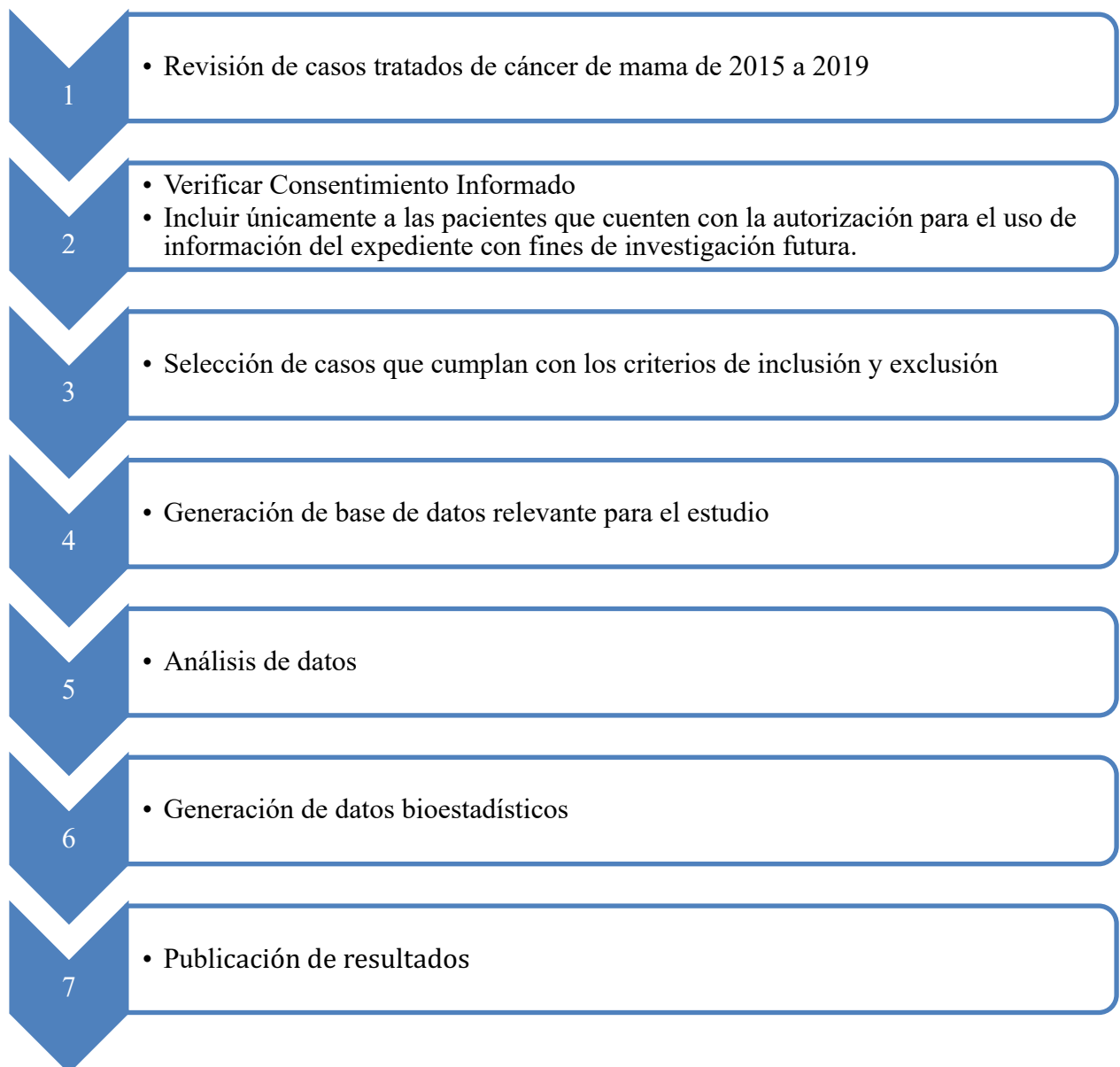


Figura 1. Pacientes incluidas en el estudio

8.0 METODOLOGÍA

8.1 Metodología de la Investigación



9.0 VARIABLES

VARIABLES DEL ESTUDIO

Definición operacional de las variables

o **Cuadro de Variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA/UNIDADES DE MEDICIÓN
Edad	Número de años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Género del paciente	Cualitativa, nominal, dicotómica	Masculino o Femenino
Características al diagnóstico			
Subtipo molecular (Inmunohisto química)	Perfil de expresión génica basado en el estado de los receptores hormonales (+/-), la amplificación o sobreexpresión de HER2 y el marcador de proliferación Ki67	Cualitativa nominal	Luminal A Luminal B Her2 puro Triple Negativo
Grado histológico	Evaluación microscópica de la diferenciación histológica basado en formación de túbulos, grado nuclear y número de mitosis	Cualitativa ordinal	Grado 1 Grado 2 Grado 3
Estadificación clínica	Sistema de estadificación de la AJCC 8va. edición (Anexo 1) T: tamaño clínico de un tumor primario, se puede conocer mediante datos clínicos (exploración física o imagen) N: estado ganglionar M: metástasis	Cualitativa ordinal	Estadio 0 Estadio IA Estadio IB Estadio IIA Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC Estadio IV
Características del tratamiento			
Terapia neoadyuvante	Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor previo a manejo quirúrgico definitivo	Cualitativa, nominal	Tumores hormosensibles: ddACx

			<p>3-4 ciclos seguido de taxanos AC x3-4 ciclos seguido de taxanos</p> <p>Tumores Her2-positivo: trastuzumab +/- Pertuzumab x 4</p> <p>o</p> <p>TCHP x 6</p> <p>o ACx4-Paclitaxel/trastuzumab x12</p>
Cirugía realizada	Tipo de cirugía realizada posterior a la terapia neoadyuvante.	Cualitativa, nominal, dicotómica	Cirugía conservadora Mastectomía
Tratamiento quirúrgico de la axila	Biopsia de ganglio centinela: Resección de uno o varios ganglios, que son los primeros en recibir el drenaje del tumor primario marcados con azul patente y/o radioisótopo Disección axilar: remoción de todo el contenido axilar	Cualitativa, nominal, dicotómica	Biopsia de ganglio centinela Disección axilar
Reporte histopatológico			
Tipo histológico	Basado en los criterios de la 5ta. Edición de la Clasificación de los Tumores de la Mama de la OMS.	Cualitativa , nominal	Ductal o mixto ductal Lobulillar Otro
Etapas patológica	Estadificación del cáncer de mama posterior al tratamiento neoadyuvante basado en la 8va. edición de la AJCC (Anexo 1)	Cualitativa , ordinal	ypTNM
Sitio tumoral			

Tamaño del sitio tumoral	Las dos dimensiones transversales del sitio residual tumoral de mayor tamaño.	Cuantitativa, continua	Milímetros
Celularidad tumoral	Proporción de sitio tumoral inicial ocupada por carcinoma	Cuantitativa discreta	Porcentaje 0 a 90
Porcentaje de carcinoma <i>in situ</i>	Proporción de carcinoma con componente <i>in situ</i>	Cuantitativa discreta	Porcentaje 0 a 100
Ganglios linfáticos			
Número de ganglios linfáticos	Número de ganglios linfáticos con presencia de carcinoma en el estudio histopatológico	Cuantitativa discreta	Unidades
Diámetro de metástasis ganglionar	Diámetro mayor de la metástasis ganglionar de mayor tamaño	Cuantitativa continua	Milímetros
Carga Residual Tumoral	Cuantificación de la cantidad de enfermedad residual en la mama y los ganglios linfáticos después de quimioterapia neoadyuvante	Cualitativa, ordinal	RCB-0: respuesta patológica completa. RCB-1: enfermedad residual dispersa; RCB-2: carga tumoral moderada RCB-3: carga tumoral significativa
Seguimiento			
Recurrencia	Reproducción del tumor en el mismo sitio donde se originó o a distancia después de haber aparentemente desaparecido	Nominal dicotómica	1: si 0: no
Tipo de recurrencia	Recurrencia local: reproducción del tumor en el mismo lugar donde se originó. Recurrencia locoregional: reproducción del tumor a los	Cualitativa nominal	Local Locoregional Distante

	ganglios linfáticos cercanos al lugar de origen. Recurrencia distante: Reproducción en otra parte distante del cuerpo al lugar de origen.		
Supervivencia libre de eventos	El tiempo desde el inicio de quimioterapia neoadyuvante hasta el diagnóstico de recurrencia.	Cuantitativa, discreta	Meses
Supervivencia global	El tiempo entre el inicio de quimioterapia neoadyuvante y la última vez que se vio a la paciente o que se registró la muerte como resultado de cualquier causa	Cuantitativa, discreta	Meses

10.0 TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Solamente se incluyeron en el estudio aquellas pacientes que hayan firmado el aviso de privacidad con una cruz en la afirmación para que sus datos se puedan utilizar con fines de investigación.

Se utilizó el software IBM SPSS versión 25. En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión (mediana; rango intercuartil), previa valoración de la distribución de las variables por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se ajustaron modelos de regresión de Cox para la asociación entre covariables y la carga residual tumoral (RCB). La supervivencia global (OS) y supervivencia libre de eventos (EFS) se calcularon mediante estimadores de Kaplan-Meier, y las funciones de supervivencia global (OS) y supervivencia libre de eventos (EFS) se compararon entre grupos con test Log-Rank. La asociación

entre variables pronósticas, como la carga residual tumoral (RCB) y el riesgo de recurrencia o muerte se calcularon con análisis de regresión de Cox.

La carga residual tumoral (RCB) se investigó como (1) una variable continua (índice RCB-0 a RCB-3) y (2) como una variable categórica de 4 clases (0, 1, 2 y 3).

11.0 CONSIDERACIONES ÉTICAS

11.1 Cumplimiento con las leyes y regulaciones

Este estudio se realizó en total conformidad con la guía de la ICH E6 de las Buenas Prácticas Clínicas y con los principios de la Declaración de Helsinki o con las leyes y regulaciones de los Estados Unidos Mexicanos, y sin riesgo para el individuo.

11.2 Consentimiento informado

Firma autógrafa del documento titulado “Aviso de Privacidad” en su primer visita al Sistema Tec Salud como se estipula en el apartado 10.0 de Confidencialidad.

11.3 Comité de Ética

Este estudio fue realizado de forma retrospectiva. Cada paciente cuenta con consentimiento informado firmado para la atención médica, cirugía y el uso de información con fines académicos y de investigación.

11.4 Confidencialidad

De acuerdo con la ley de Protección de Datos Personales, la información contenida en los expedientes clínicos y que fue obtenida para el propósito del presente estudio, incluidos nombre,

edad, sexo, diagnóstico, tratamiento y médico tratante, etc. Será mantenida de manera confidencial.

Se mantendrán los datos asignando un código a cada paciente incluido en el estudio mediante un número de identificación único de la paciente. Esto significa que los nombres de las pacientes no se incluyen en los conjuntos de datos que se transmiten.

La información médica de la paciente será utilizada por el investigador principal y los investigadores secundarios para los fines ya descritos.

Como parte de protocolo de atención de primera vez en el Sistema Tec Salud, incluido el Centro de Cáncer de Mama, se le otorga a las pacientes que acuden un documento titulado “Aviso de Privacidad” (Anexo 1). Dicho documento, en el apartado titulado “Finalidades secundarias” puntualiza el manejo de datos personales generados en la consulta para fines académicos, de investigación médica y generación de tesis. Si la paciente otorga su consentimiento para dichos fines, lo ratifica con su firma autógrafa. En caso contrario, se comunica su negativa por correo a los servicios del sistema Tec Salud. En el mismo documento se reitera que esto no es motivo para negarle la atención. El resguardo de datos personales y sensibles se hace bajo la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

12.0 RIESGOS PREVISIBLES Y PROBABLES

Esta investigación carece de riesgos al ser un estudio retrospectivo observacional. No existen daños o riesgos potenciales ya que no existió un contacto directo con la paciente. No se alteró la metodología diagnóstica y terapéutica para cubrir criterios de estudio, si no que se llevó a cabo la recolección de la información ya descrita.

13.0 PROTECCIÓN FRENTE AL RIESGO FÍSICO Y/O EMOCIONAL

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo No 17: esta es una investigación sin riesgo o posibilidades de riesgo.

14.0 RESULTADOS

Se incluyeron un total de 170 pacientes, con una mediana de edad de 50 (42-56) años. Correspondieron a 42 (24.7%) subtipo molecular luminal A, 63 (37.1%) luminal B (de estas, 27 pacientes con expresión HER2+ y 36 sin expresión HER2), 18 (10.6%) HER2+ y 47 (27.6%) triple negativo.

En la tabla 1 se reportan las características generales de toda la cohorte de pacientes, así como por subtipo molecular.

Del total de pacientes, se identificaron 40 (23.5%) con RCB de 0, 10 (5.9%) RCB 1, 61 (35.9%) RCB 2, y 59 (34.7%) RCB 3. La mediana de seguimiento de las pacientes de la cohorte fue de 30 (14-55) meses.

Tabla 1. Características generales de la cohorte global y por subtipo moleculares.

Variable	Global	Luminal	Luminal B			Triple negativo	
		A	Global	Her2+	Her2-		
Edad (años)	50 (42-56)	51 (46-59)	49 (42-55)	48 (42-55)	49 (43-56)	53 (45-55)	47 (37-56)
Categoría T							

1	10 (5.9%)	2 (4.8%)	6 (9.5%)	3 (8.3%)	3 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (2.1%)
	66	16	26	15	11		
2	(38.8%)	(38.1%)	(41.3%)	(41.7%)	(40.7%)	8 (44.4%)	16 (34%)
	60	17	18	10			18
3	(35.3%)	(40.5%)	(28.6%)	(27.8%)	8 (29.6%)	7 (38.9%)	(38.3%)
	28		11				
4	(16.5%)	6 (14.3%)	(17.5%)	7 (19.4%)	4 (14.8%)	2 (11.1%)	9 (19.1%)
No dato	6 (3.5%)	1 (2.4%)	2 (3.2%)	1 (2.8%)	1 (3.7%)	0 (0%)	3 (6.4%)
	146		55	30	25	15	42
Ganglio positivo	(85.9%)	34 (81%)	(87.3%)	(83.3%)	(92.6%)	(83.3%)	(89.4%)
Grado histológico	-						
1	7 (4.1%)	7 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	57		22	11	11		
2	(33.5%)	21 (50%)	(34.9%)	(30.6%)	(40.7%)	6 (33.3%)	8 (17%)
	87		36	23	13	10	32
3	(51.2%)	9 (21.4%)	(57.1%)	(63.9%)	(48.1%)	(55.6%)	(68.1%)
	19						
No dato	(11.2%)	5 (11.9%)	5 (7.9%)	2 (5.6%)	3 (11.1%)	2 (11.1%)	7 (14.9%)
Tipo histológico							
Ductal o ductal mixto	150	36	59	35	24	18	37
	(88.2%)	(85.7%)	(93.7%)	(97.2%)	(88.9%)	(100%)	(78.7%)
Lobulillar	5 (2.9%)	4 (9.5%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)
							10
Otro	15 (8.8%)	2 (4.8%)	3 (4.8%)	1 (2.8%)	2 (7.4%)	0 (0%)	(21.3%)
Clase RCB							
RCB-0	40		16		11		
	(23.5%)	2 (4.8%)	(25.4%)	5 (13.9%)	(40.7%)	6 (33.3%)	16 (34%)
RCB-1	10 (5.9%)	1 (2.4%)	5 (7.9%)	2 (5.6%)	3 (11.1%)	2 (11.1%)	2 (4.3%)
	61	15	24	17			
RCB-2	(35.9%)	(35.7%)	(38.1%)	(47.2%)	7 (25.9%)	6 (33.3%)	16 (34%)
	59	24	18	12			13
RCB-3	(34.7%)	(57.1%)	(28.6%)	(33.3%)	6 (22.2%)	4 (22.2%)	(27.7%)
Seguimiento (meses)	30 (14-55)	41 (21-67)	31 (14-59)	36 (15-65)	30 (14-59)	42 (17-65)	19 (11-34)

Para propósitos de análisis, se analizan junto las pacientes con estadio clínico I-II debido a que se identificó solamente una paciente con estadio clínico I. De manera general, las pacientes con estadio clínico III tuvieron menor supervivencia libre de eventos ($P=0.049$, Figura 1) y global ($P=0.011$, Figura 2) que las pacientes con estadio clínico I-II.

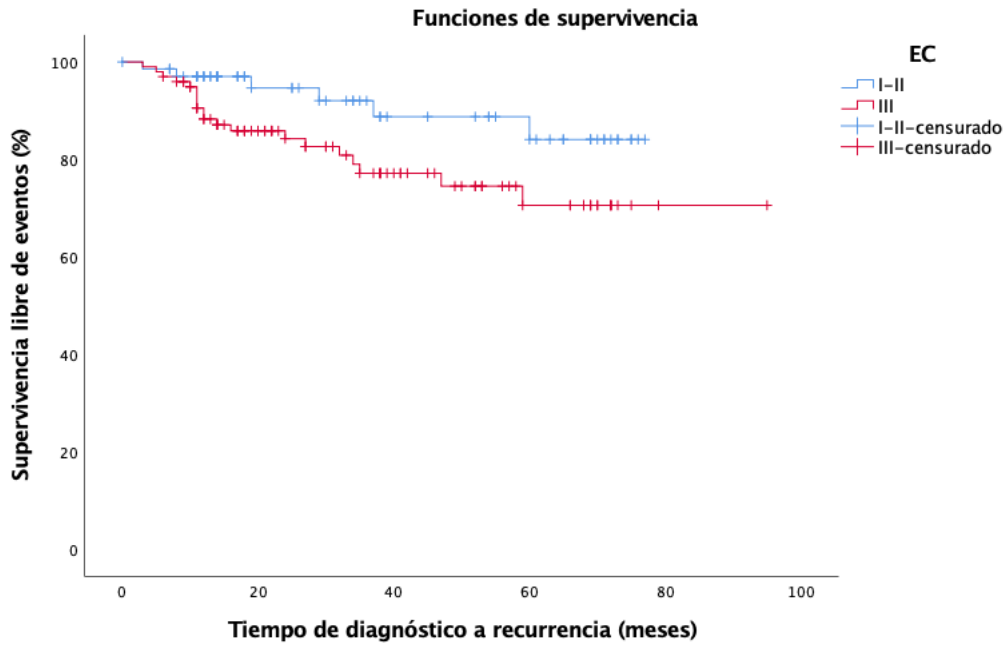


Figura 1. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el estadio clínico.

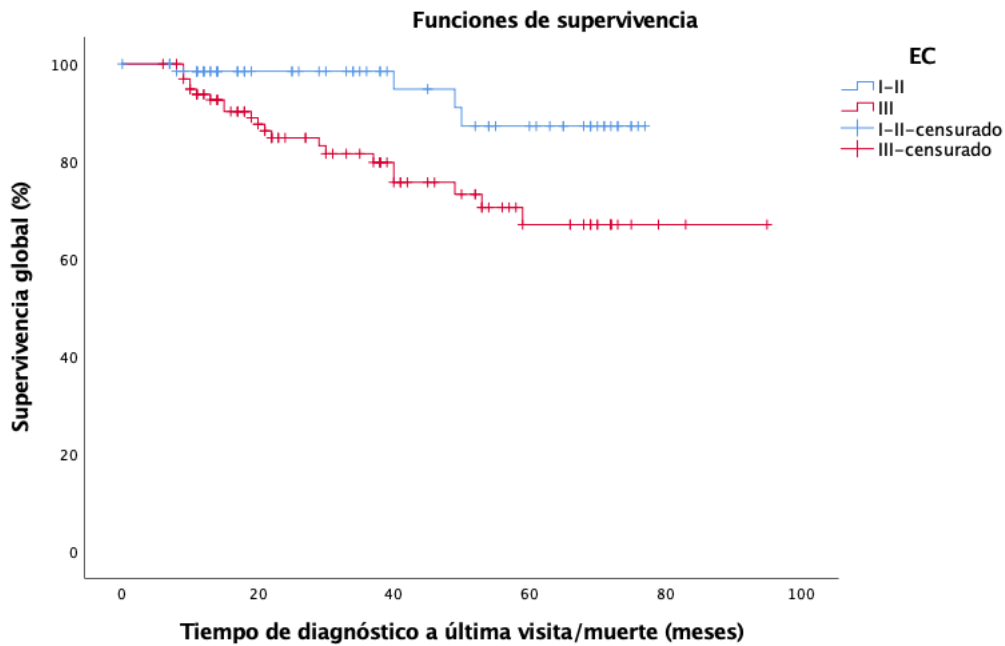


Figura 2. Supervivencia global de acuerdo con el estadio clínico.

La figura 3 reporta la supervivencia libre de evento de acuerdo con el RCB de las pacientes. La supervivencia libre de eventos a 36 meses fue de 90.9%, 88.9%, 90.3% y 70.5% para los RCB 0,

1, 2 y 3, respectivamente, demostrando una menor supervivencia libre de eventos en pacientes con RCB de 3 ($P=0.012$).

La figura 4 reporta la supervivencia global de acuerdo con el RCB de las pacientes. La supervivencia global a 36 meses fue de 97.4%, 100%, 89.1% y 79.1% para los RCB 0, 1, 2 y 3, respectivamente, demostrando una menor supervivencia global en pacientes con RCB de 3 ($P=0.004$).

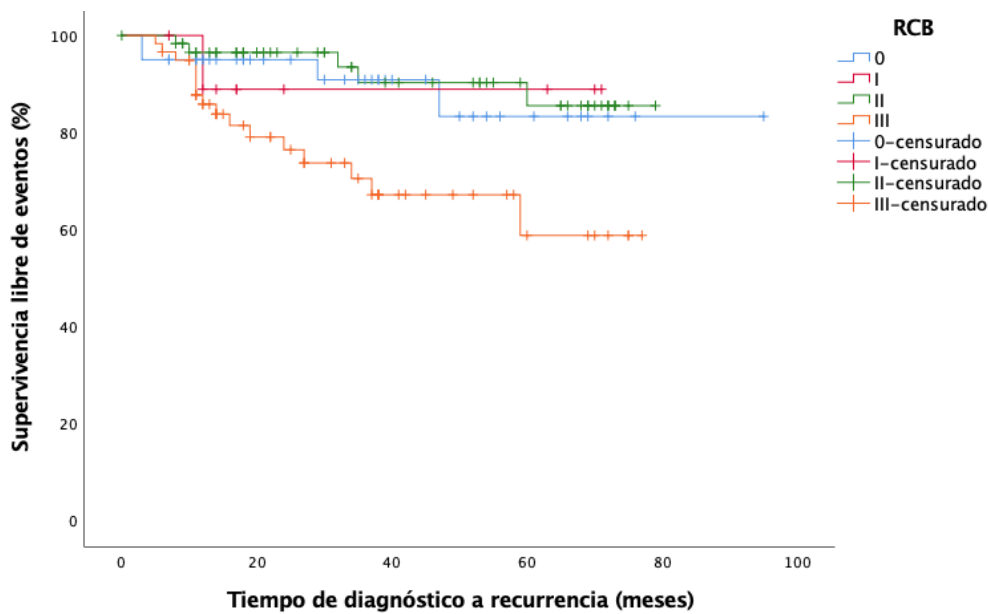


Figura 3. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB.

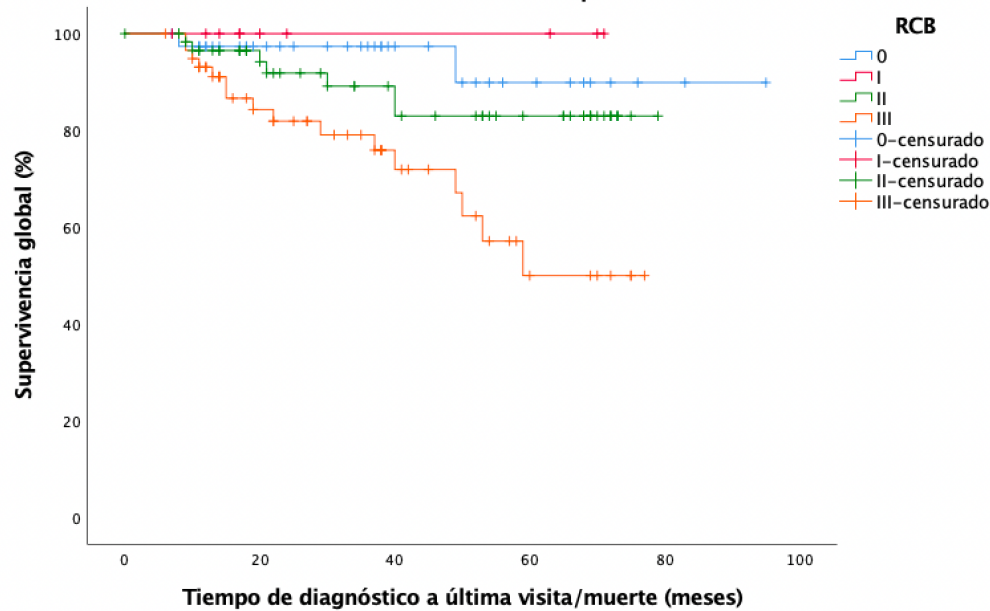


Figura 4. Supervivencia global de acuerdo con el RCB.

Se realizó un análisis de supervivencia de acuerdo con el RCB por subtipo histológico. No encontramos diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos en pacientes con subtipo luminal A ($P=0.836$, Figura 5), HER2+ ($P=0.166$, Figura 6) o triple negativo ($P=0.219$, Figura 7). En el caso de las pacientes con subtipo luminal B, la supervivencia libre de eventos a 36 meses disminuyó con el aumento del RCB, siendo de 100%, 80%, 79.7% y 38.5% en RCB 0, 1, 2, y 3, respectivamente ($P=0.002$, Figura 8). Se realizó un subanálisis en pacientes con subtipo luminal B con y sin expresión de HER2+. La supervivencia libre de eventos fue menor con el aumento del RCB tanto en pacientes luminal B HER2+ ($P=0.022$, Figura 9) como luminal B HER2- ($P=0.029$, Figura 10).

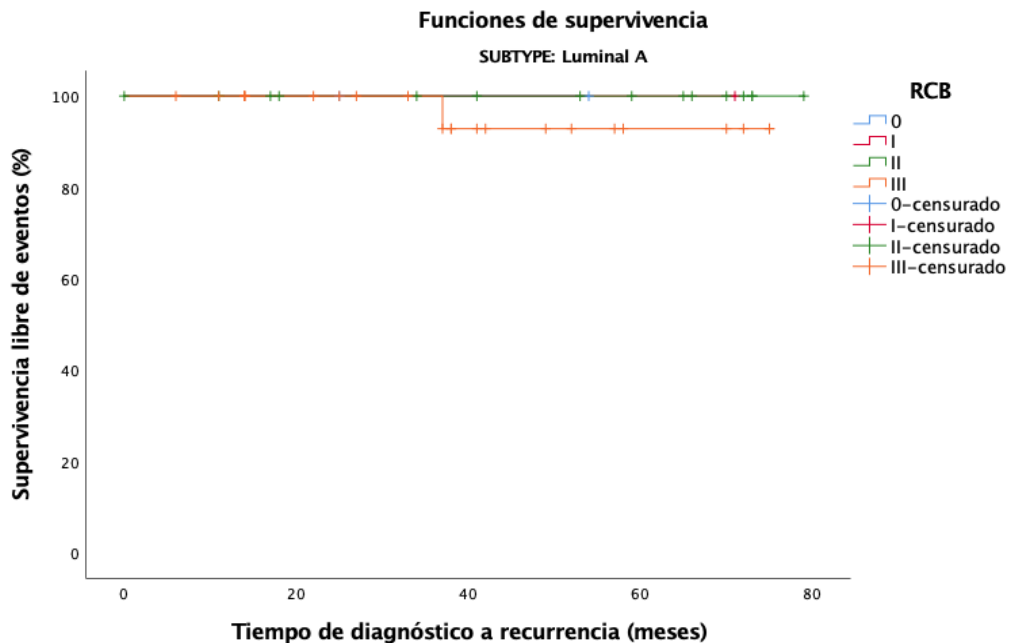


Figura 5. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal A.

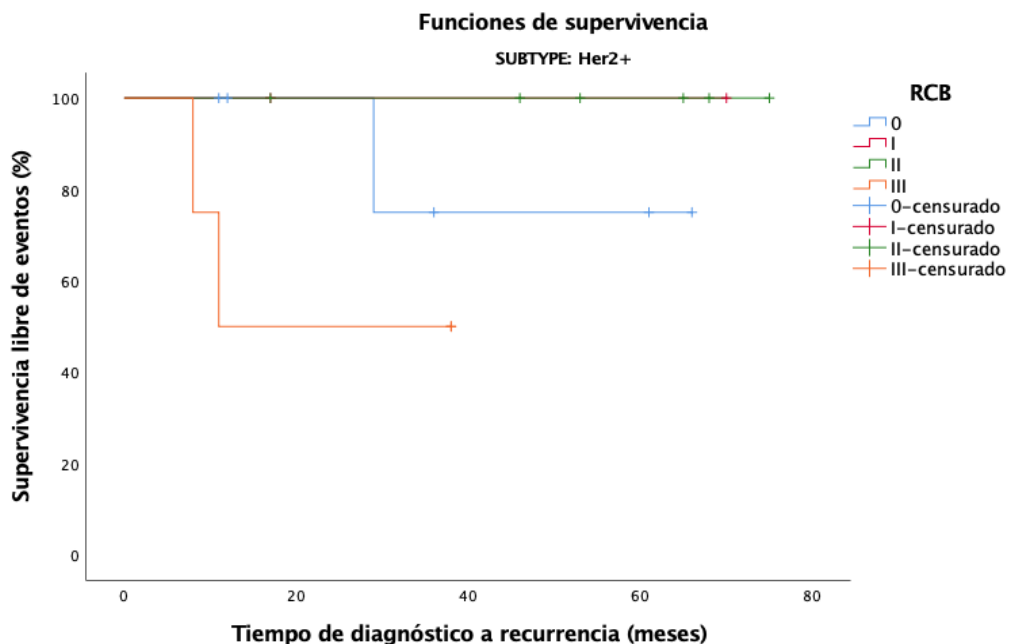


Figura 6. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular HER2+.

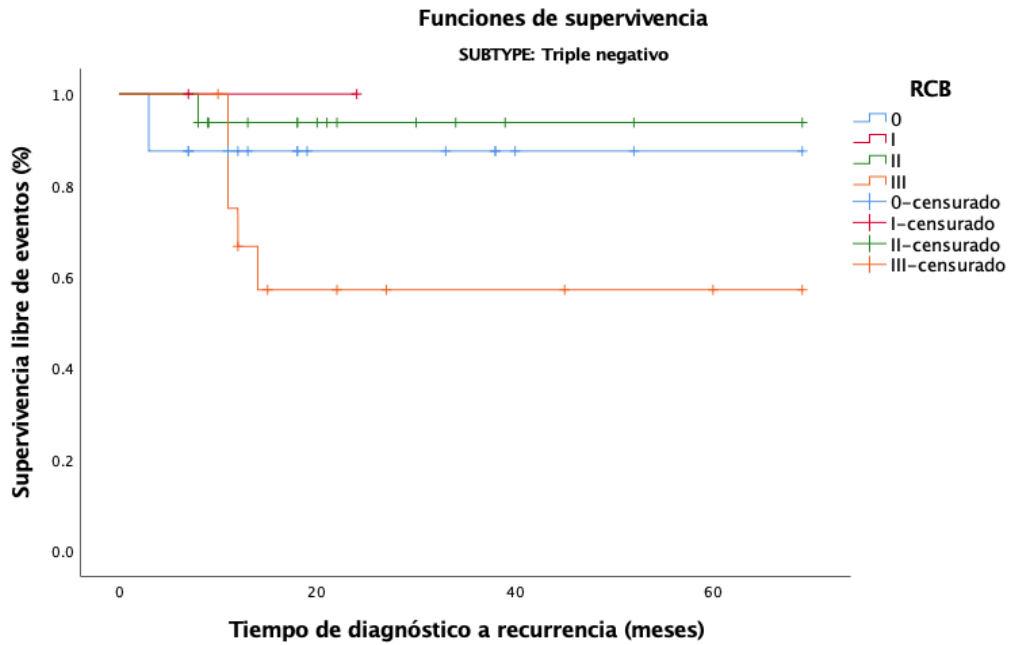


Figura 7. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular triple negativo.

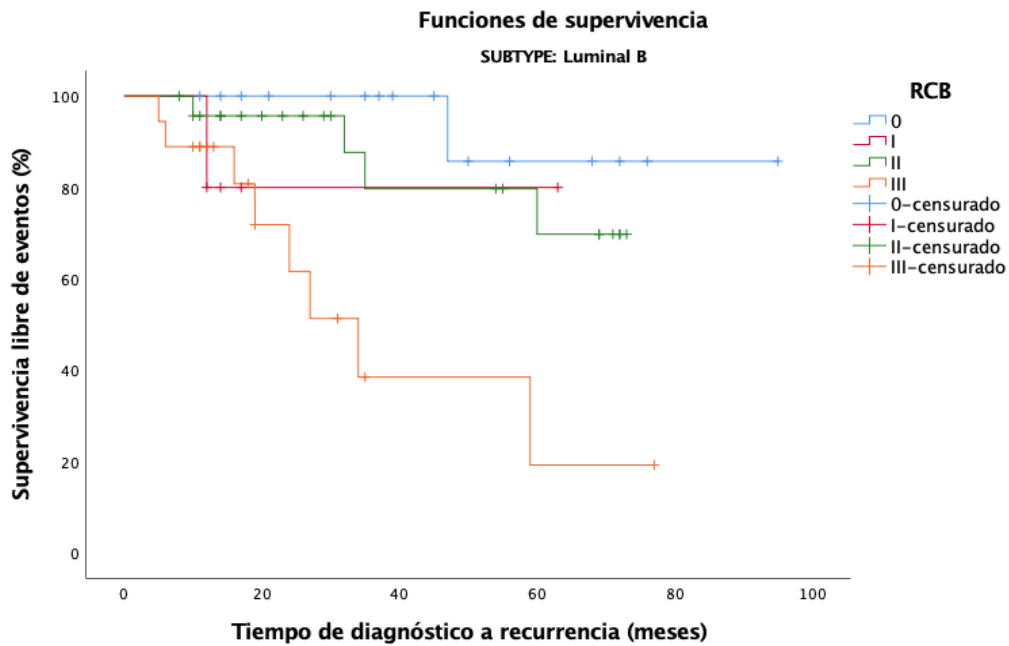


Figura 8. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B.

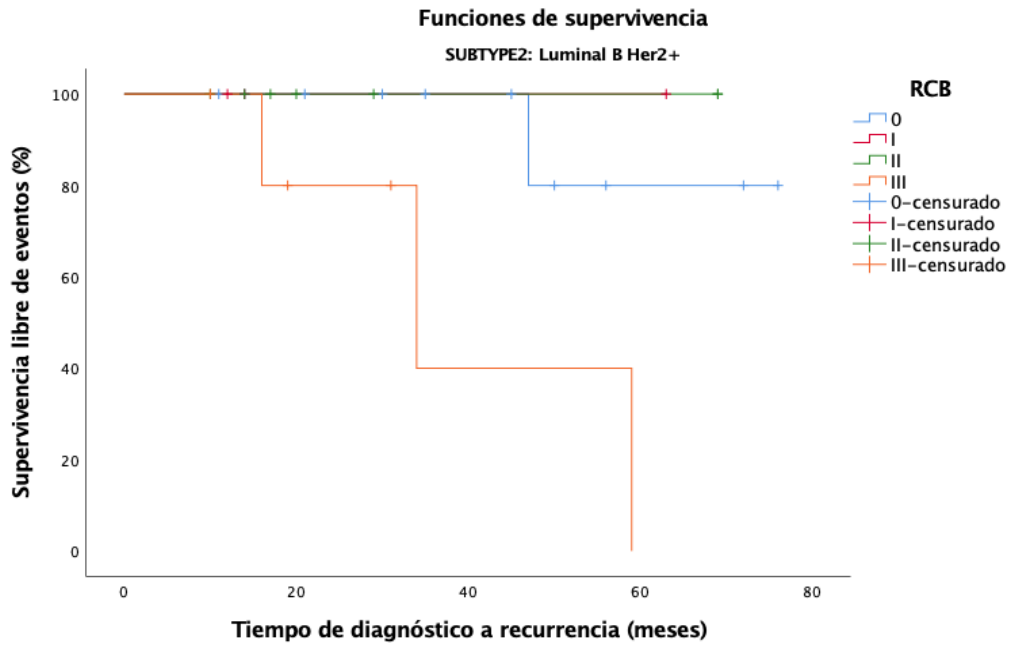


Figura 9. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B HER2+.

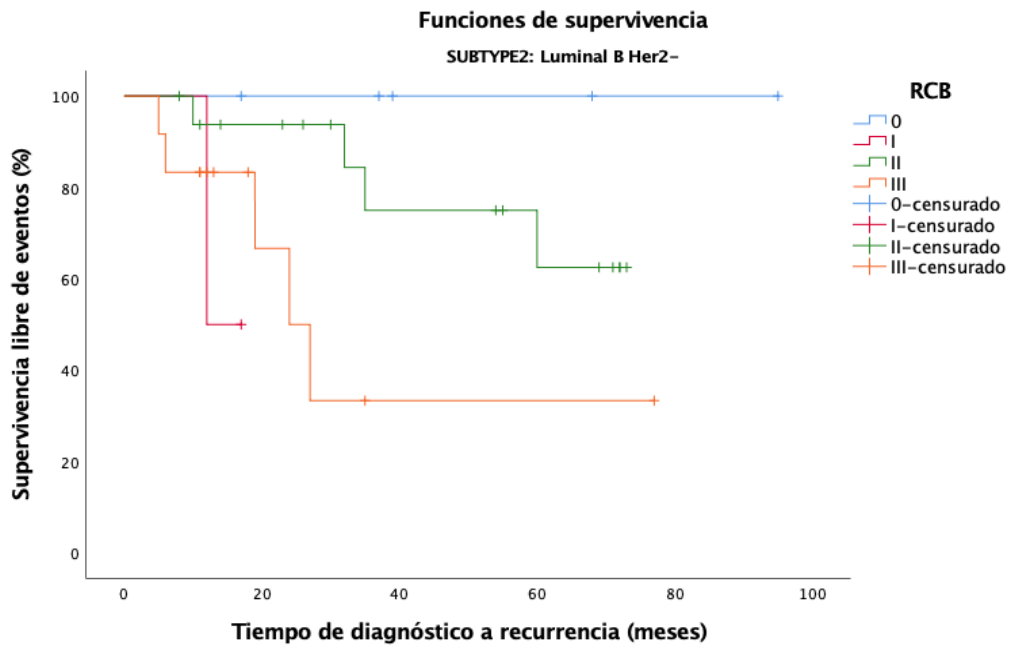


Figura 10. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B HER2-.

Se realizó un análisis de supervivencia de acuerdo con el RCB por subtipo molecular. No encontramos diferencias significativas en la supervivencia global en pacientes con subtipo luminal A ($P=0.458$, Figura 11), HER2+ ($P = \text{no calculable}$, Figura 12) o triple negativo ($P=0.190$, Figura 13). En el caso de las pacientes con subtipo luminal B, la supervivencia global a 36 meses disminuyó con el aumento del RCB, siendo de 100%, 100%, 94.1% y 74.1% en RCB 0, 1, 2, y 3, respectivamente ($P<0.001$, Figura 14). Se realizó un subanálisis en pacientes con subtipo luminal B con y sin expresión de HER2+. La supervivencia global fue menor con el aumento del RCB en pacientes luminal B HER2+ ($P=0.008$, Figura 15) y aunque también lo fue en pacientes luminal B HER2- ($P=0.054$, Figura 16), no demostró significancia estadística.

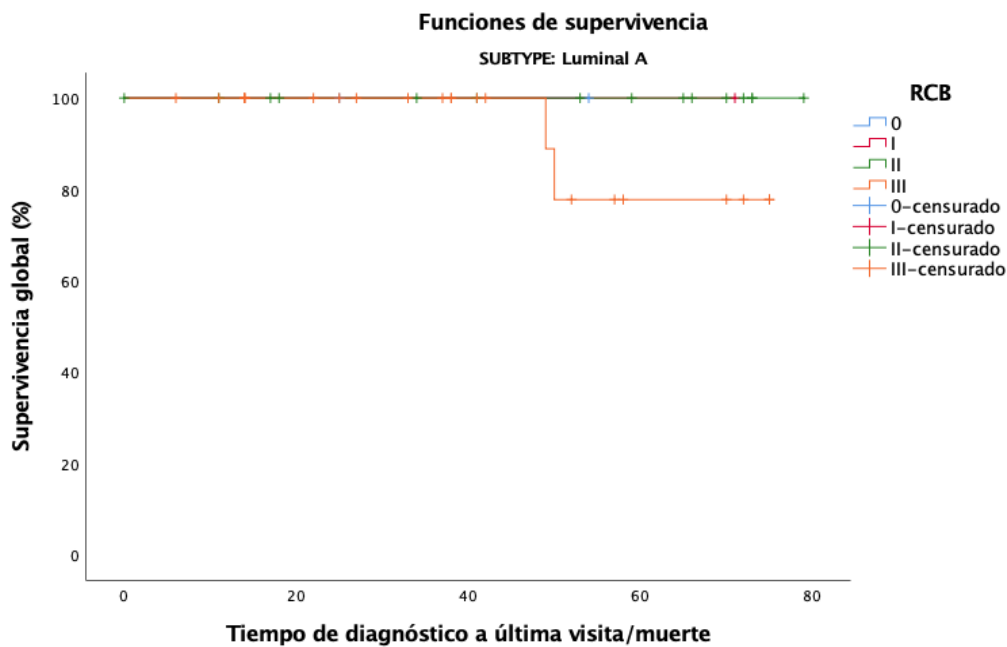


Figura 11. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal A.

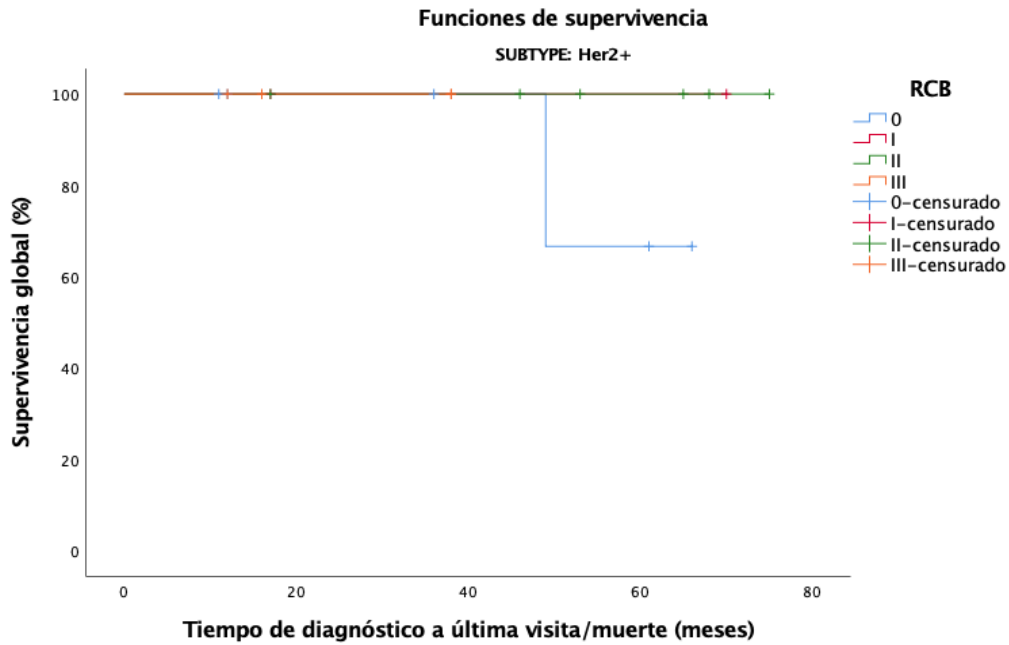


Figura 12. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular HER2+.

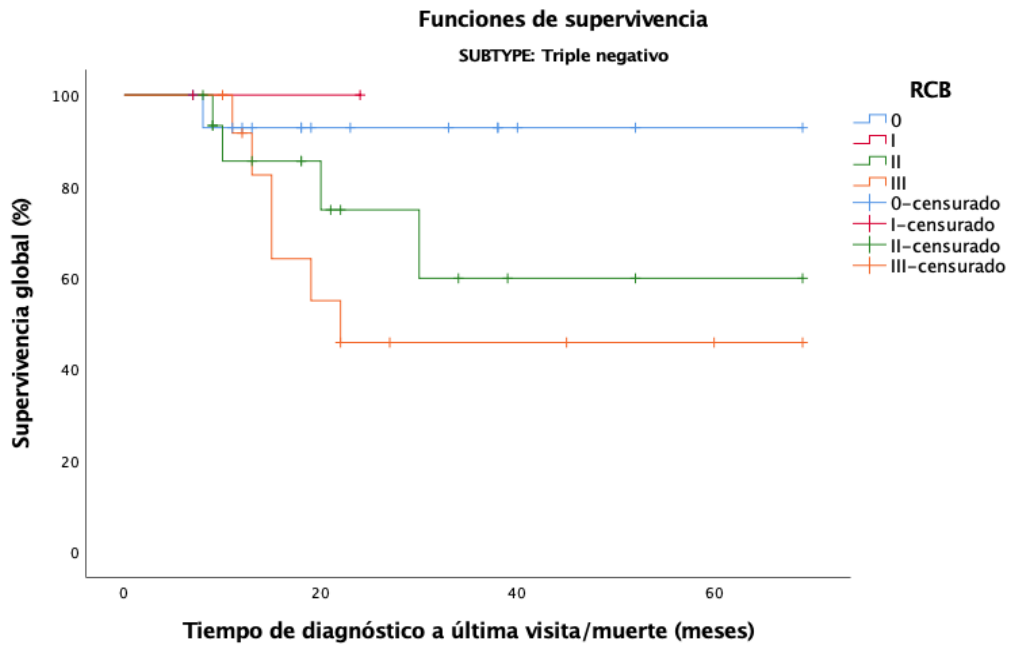


Figura 13. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular triple negativo.

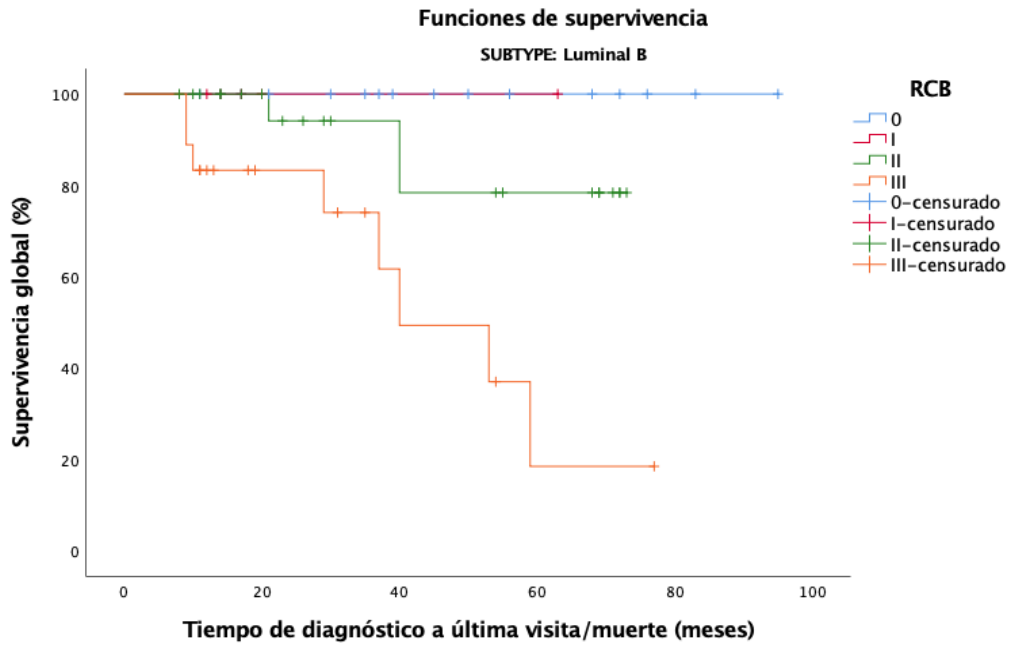


Figura 14. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B.

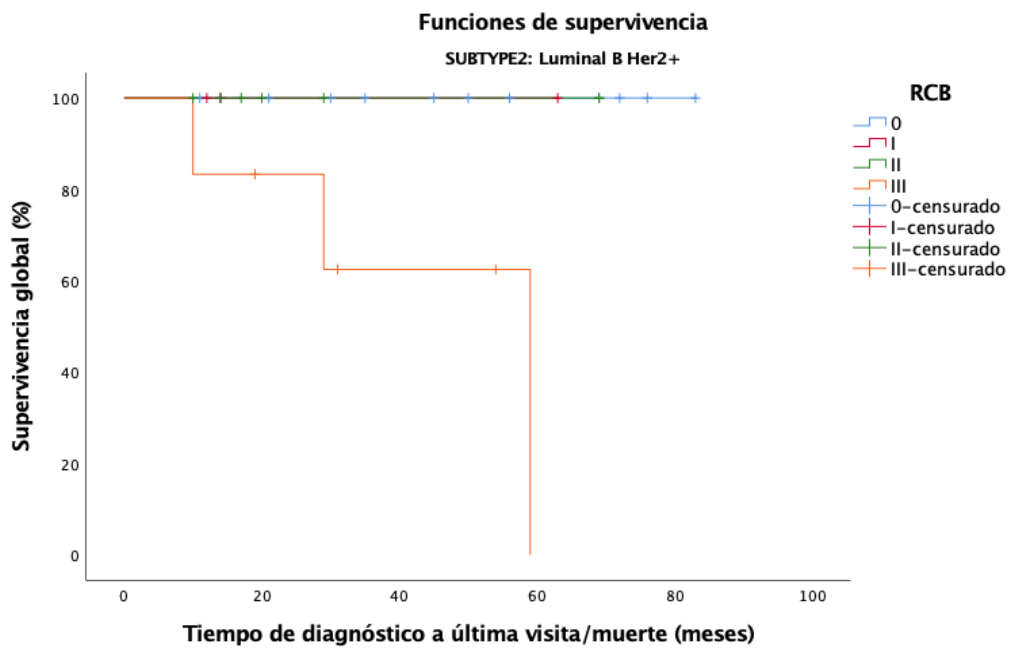


Figura 15. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B HER2+.

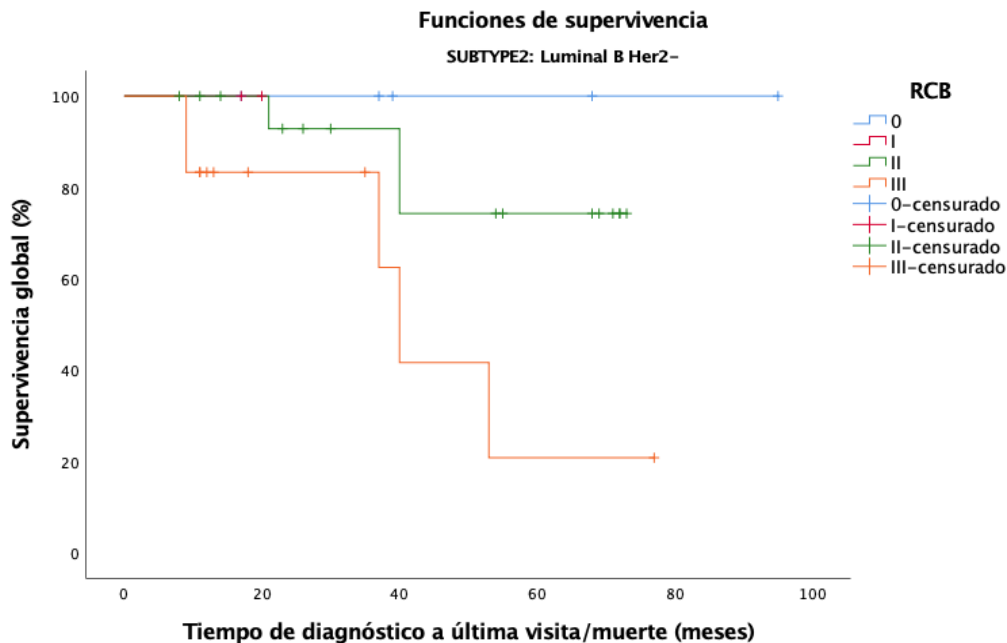


Figura 16. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con subtipo molecular luminal B HER2-.

Se repitió el análisis anterior de acuerdo con el estadio clínico I-II y III. El RCB no tuvo un impacto significativo en la supervivencia libre de eventos en pacientes con estadio clínico I-II ($P=0.267$, Figura 17) ni estadio III ($P=0.113$, Figura 18). Aunque tampoco hubo una diferencia en la supervivencia global en pacientes con estadio clínico I-II ($P=0.106$, Figura 19), se encontró menor supervivencia en las pacientes con estadio clínico III y RCB 2 y 3 ($P=0.015$, Figura 120).

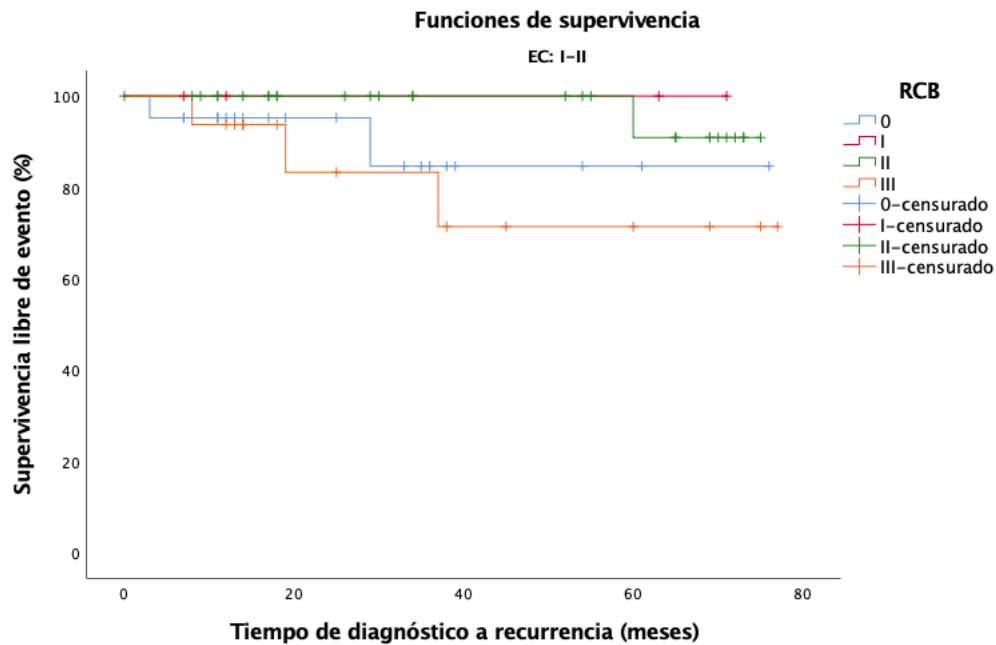


Figura 17. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con estadio clínico I-II

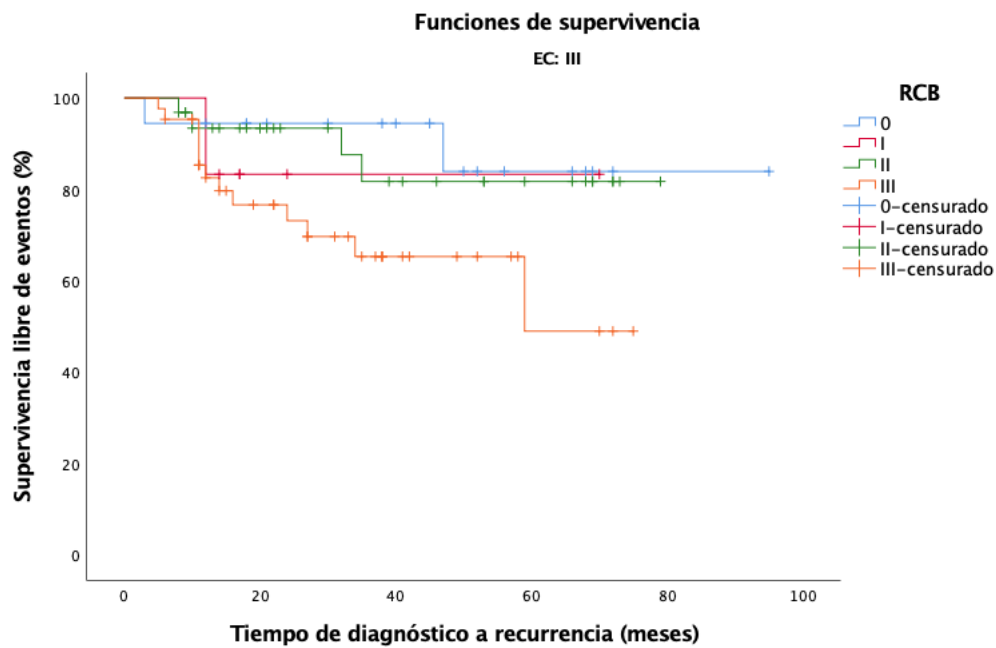


Figura 18. Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el RCB en pacientes con estadio clínico III

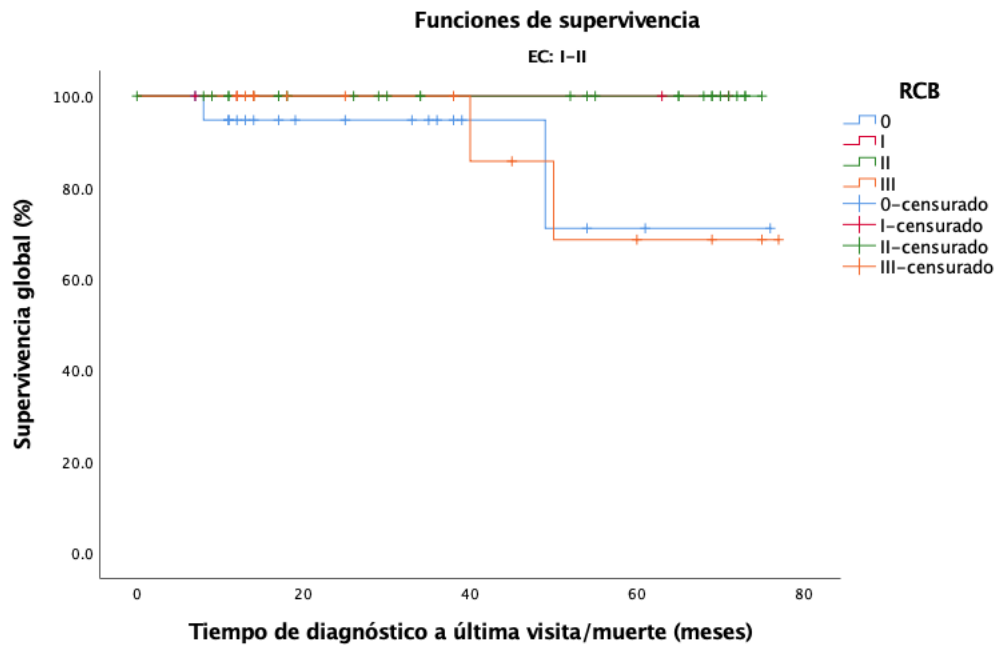


Figura 19. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con estadio clínico I-II

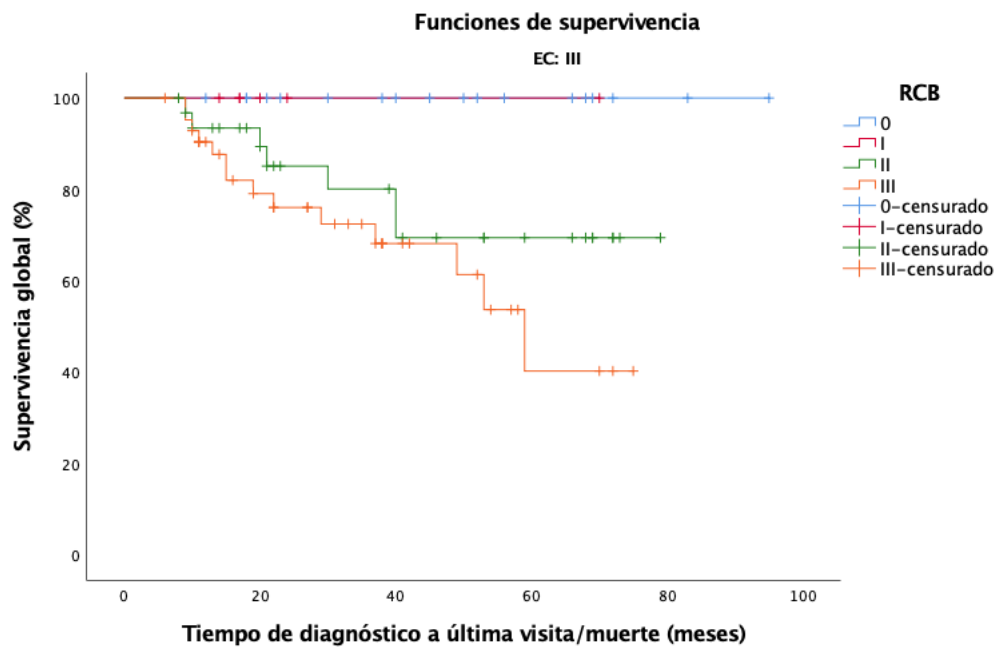


Figura 20. Supervivencia global de acuerdo con el RCB en pacientes con estadio clínico III

Se realizó un análisis multivariado por regresión de Cox para identificar factores independientes asociados con recurrencia (tabla 2) y con mortalidad (tabla 3).

Se encontraron como factores de mal pronóstico independientes de recurrencia fueron tener un RCB 3 (HR 5.19, IC 95% 1.82-14.76) y un estadio clínico III (HR 2.61, IC 95% 1.01-6.77), y de buen pronóstico un subtipo molecular luminal A (considerando a las pacientes con subtipo luminal B como referencia basal) (HR 0.03, IC 95% 0.004-0.28).

Se encontraron como factores de mal pronóstico independientes de muerte fueron tener un RCB 3 (HR 12.25, IC 95% 2.7-55.53) y un estadio clínico III (HR 4.75 IC 95% 1.52-14.85), y de buen pronóstico un subtipo molecular luminal B (considerando a las pacientes con subtipo luminal B como referencia basal) (HR 0.09, IC 95% 0.01-0.47).

Tabla 2. Modelo de análisis multivariado por regresión de Cox para la identificación de factores independientes asociados con recurrencia en pacientes con cáncer de mama.

Variable	P	HR (IC 95%)
Clasificación RCB		
0-1		Ref
2	0.832	0.87 (0.24-3.1)
3	0.002	5.19 (1.82-14.76)
Edad	0.824	0.99 (0.95-1.03)
Subtipo molecular		
Luminal A	0.002	0.03 (0.004-0.28)
Luminal B		Ref
Her2+	0.905	1.09 (0.25-4.68)
Triple negativo	0.533	0.73 (0.27-1.94)
Her2+	0.289	0.53 (0.17-1.69)
Estado clínico		
I-II		Ref
III	0.047	2.61 (1.01-6.77)

Tabla 3. Modelo de análisis multivariado por regresión de Cox para la identificación de factores independientes asociados con muerte en pacientes con cáncer de mama.

Variable	P	HR (IC 95%)
Clasificación RCB		
0-1		Ref
2	0.124	3.48 (0.7-17.16)
3	0.001	12.25 (2.7-55.53)
Edad	0.895	1.00 (0.96-1.03)
Subtipo molecular		
Luminal A	0.004	0.09 (0.01-0.47)
Luminal B		Ref
Her2+	0.629	0.57 (0.05-5.36)
Triple negativo	0.196	1.95 (0.7-5.41)
Her2+	0.423	0.59 (0.16-2.13)
Estado clínico		
I-II		Ref
III	0.007	4.75 (1.52-14.85)

15.0 DISCUSIÓN

La quimioterapia neoadyuvante se utiliza frecuentemente en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado para reducir el estadio del tumor y evaluar la quimiosensibilidad *in vivo* (44,45). De acuerdo con un estudio de metanálisis reciente de 12 ensayos aleatorizados, se confirmó la respuesta patológica completa (definida como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y en los ganglios después de completar la quimioterapia neoadyuvante) como criterio de valoración alternativo para la supervivencia global y sin complicaciones. En particular, la respuesta patológica completa se asoció con una reducción del 52% en la probabilidad de un evento y una reducción del 64% en la probabilidad de muerte. Por lo tanto, la respuesta patológica completa se ha utilizado como criterio principal de valoración en varios ensayos que evalúan la eficacia de diferentes fármacos (46).

Ciertos subtipos histológicos de cáncer de mama pueden tener una excelente sensibilidad a la quimioterapia, pero también pueden mostrar un espectro de enfermedad residual posterior a la quimioterapia neoadyuvante que va desde mínima (respuesta casi patológica completa) hasta enfermedad residual extensa (47). Algunos estudios previos han demostrado que la remisión completa patológica se correlaciona fuertemente con una mejor supervivencia general y libre de recurrencia (48-55).

El índice RCB muestra varias ventajas en comparación con otros métodos de medición de enfermedad residual posterior a quimioterapia neoadyuvante. La puntuación RCB se basa en un modelo matemático y, a diferencia de otros métodos que segregan la respuesta en grupos, RCB es un resultado exacto con una puntuación calculada con precisión. Su principal ventaja es el

potencial para identificar un subgrupo de pacientes con un pronóstico excelente a pesar de la enfermedad residual (mínima) (RCB I) (56). Debido a que existe poca información que permita delimitar o pronosticar el comportamiento específicamente en pacientes con subtipo luminal B, el objetivo de nuestro trabajo fue determinar la relación entre carga tumoral residual y pronóstico en un grupo de pacientes con cáncer de mama luminal B, tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante en un centro de atención en Monterrey.

Se recolectaron los datos de 170 pacientes en nuestro centro que cumplieron con los criterios de selección, de pacientes con una mediana de edad de 50 años, con estadios clínicos I a III. De estas pacientes, los subtipos moleculares fueron luminal A 24.7%, luminal B en 37.1%, HER2+ en 10.6% y triple negativo en 27.6%. Se dio un RCB a las pacientes, documentando 23.5% con RCB 0, 5.9% RCB 1, 35.9% RCB 2, y 34.7% RCB 3.

De manera esperada, se encontró una menor supervivencia global y libre de evento en pacientes con estadios clínicos avanzados. Debido a una mediana de seguimiento de 30 meses en la cohorte, se optó por reportar las tasas de supervivencia a 36 meses, identificando una tasa de supervivencia muy constante a 36 meses en las pacientes de RCB 0, 1 y 2 (supervivencia libre de eventos: 90.9%, 88.9%, 90.3%, respectivamente; supervivencia global: 97.4%, 100%, 89.1%, respectivamente). Sin embargo, se documentó el mayor impacto de disminución de supervivencias libre de eventos y global en pacientes con RCB 3 (70.5% y 79.1%, respectivamente).

Para documentar el comportamiento de las pacientes por subtipo molecular con respecto a la RCB, no se documentaron diferencias significativas en los subtipos moleculares luminal A, HER2+ y

triple negativo, lo cual puede ser explicado por el buen pronóstico de algunos subtipos (luminal A), un corto seguimiento o un poca cantidad de pacientes (como sucedió con pacientes subtipo HER2+ y pacientes con RCB 1).

Sin embargo, de manera interesante, observamos que las pacientes con subtipo luminal B tuvieron una menor supervivencia con el aumento del puntaje de RCB, más marcadamente en pacientes con RCB 3. Estos datos fueron replicables al subdividir a las pacientes subtipo luminal B de acuerdo con la expresión de HER2+. Aunque, en el caso de la supervivencia global de las pacientes luminal B HER2- hubo una tendencia no significativa a la replicación de estos hallazgos, en general, se documentó mayor impacto en la supervivencia en pacientes con un mayor puntaje de RCB, especialmente RCB 3.

Estos hallazgos no fueron replicables al repetir el análisis por estadio clínico, a excepción de en la supervivencia global de las pacientes con estadio III, quienes tuvieron una menor supervivencia global cuando aumentaba el RCB. Además, hubo también una tendencia a que las pacientes con mayor estadio clínico no presentaban puntajes RCB menores, lo cual no fue analizado por obvias razones para estas pacientes.

Tras realizar un análisis multivariado, documentamos un peor pronóstico independiente de otras variables en pacientes que presentaron estadio clínico III como un RCB 3, así como mejor pronóstico en pacientes con luminal A (comparadas con pacientes luminal B) tanto en supervivencia global como libre de eventos.

Una diferencia en nuestro estudio fue la comparación por subtipos moleculares. Otros autores realizan la comparación de acuerdo con la expresividad de receptores HER2+ (ERBB2) y hormonales. Symmans et al. analizaron los datos del ensayo clínico aleatorizado I-SPY2, en el que la intervención del estudio original fue el uso de paclitaxel neoadyuvante \pm 1 de varios agentes en investigación durante 12 semanas, luego 12 semanas de quimioterapia con ciclofosfamida/doxorubicina seguida de cirugía. Con una mediana de seguimiento de 52 meses de 938 pacientes, se encontró que la supervivencia libre de eventos empeoró significativamente por punto de RCB en todos los subtipos de cáncer de mama, de acuerdo con la expresión de \pm receptores hormonales y \pm receptores HER2+, además de que los tratamientos en investigación redujeron significativamente el RCB en los subtipos negativos a ambos receptores y pacientes HER2+ (57).

Symmans et al. encontraron que el RCB fue un factor pronóstico independiente en un modelo multivariado que incluía la edad, el estadio clínico previo al tratamiento, el estado del receptor hormonal, la terapia hormonal y la respuesta patológica. Un RCB mínimo (RCB 1) en el 17% de los pacientes tuvo el mismo pronóstico que la RCB 0; y una RCB de 3 en el 13% de los pacientes se asoció con un mal pronóstico, independientemente del estado de los receptores hormonales, la terapia hormonal adyuvante o el estadio patológico de la enfermedad residual del *American Joint Committee on Cancer* (49). Los hallazgos de los autores fueron replicables en nuestro estudio, donde también se documentó que un RCB 3 era un factor pronóstico negativo con respecto al resto.

Symmans et al llevaron a cabo otro trabajo con el objetivo de determinar el pronóstico a largo plazo en cada subconjunto fenotípico de cáncer de mama relacionado con la carga de cáncer

residual (RCB, por sus siglas en inglés) después de la quimioterapia neoadyuvante sola o con tratamiento concomitante dirigido a HER2+. De cinco cohortes (T/FAC-1 [n = 219], T/FAC-2 analizadas con una mediana de seguimiento sin eventos de 13.5, 9.1, 6.8, 16.4 y 7.1 años, respectivamente, se encontró que el RCB mayor fue pronóstico dentro de cada subconjunto fenotípico, independientemente de otras variables clínico-patológicas. Las estimaciones de las tasas de supervivencia libre de recaídas a 10 años en las cuatro clases de RCB (RCB 0, 1, 2, y 3) fueron del 86%, 81%, 55% y 23% para el receptor triple negativo; 83%, 97%, 74% y 52% para pacientes con receptores hormonales positivos sin expresión de HER2+; y 95%, 77%, 47% y 21% de HER2+ (58). Aunque debido a la limitada muestra de nuestro estudio y el corto seguimiento, no se pudieron realizar comparaciones a tan largo plazo, aunque al menos para los RCB menores, las tasas de supervivencia fueron más altas.

Yau et al. analizaron datos de 5161 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante en una cohorte de 25 años. Ellos dividieron a las pacientes de acuerdo con la expresión de receptores, y encontraron que la puntuación RCB fue pronóstica dentro de cada subtipo de cáncer de mama, con una puntuación RCB más alta asociada significativamente con una peor supervivencia libre de eventos. La puntuación RCB fue un factor pronóstico independientes para para la supervivencia libre de eventos en modelos multivariantes ajustado por edad, grado, categoría T y estado ganglionar al inicio del estudio, demostrando que la puntuación y la clase de RCB de interpretación fueron pronósticos independientes en todos los subtipos de cáncer de mama y generalizables a múltiples entornos de práctica (28). Al menos en nuestro estudio, documentamos que el mayor impacto del RCB fue en pacientes luminal B, lo cual puede permitir una clasificación adicional a

este grupo de pacientes con pronóstico y comportamiento incierto, comparado con el resto de los subtipos moleculares.

Las limitantes del trabajo fueron relacionadas principalmente con una gran pérdida de muestra de pacientes con datos incompletos para el cálculo del RCB por resultados histopatológicos, la corta mediana de seguimiento de las pacientes, y el desbalance de pacientes con ciertas características, como los subtipos histológicos HER2+, RCB 1 y estadio clínico I.

14.0 CONCLUSIÓN

Como conclusión, se observó que las pacientes con subtipo luminal B tuvieron una menor supervivencia con el aumento del puntaje de RCB, más marcadamente en pacientes con RCB 3.

Además, tras el diseño de un modelo de análisis multivariado, ajustado para la edad, subtipo histológico, estado HER+ y estadio clínico, se demostró un peor pronóstico independiente de otras variables en pacientes que presentaron estadio clínico III como un RCB 3, así como mejor pronóstico en pacientes con subtipo luminal A (comparadas con pacientes luminal B) tanto en supervivencia global como libre de eventos.

Nuestros hallazgos muestran consistencia con el valor pronóstico de RCB reportado en otros estudios, así como su reproducibilidad. Sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales para conocer el pronóstico de las pacientes por subtipos moleculares de acuerdo con el estadio de RCB en nuestra población, y así guiar el manejo adyuvante posterior al manejo quirúrgico.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. IARC. Mexico Source: Globocan 2020. Int Agency Res Cancer WHO [Internet]. 2020; 929:1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
2. CENETEC. Guía de Práctica Clínica GPC Prevención , Tamizaje y Referencia Oportuna de Casos Sospechosos de Cáncer de Mama en el Primer Nivel de Atención Evidencias y Recomendaciones [Internet]. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de Practica Clínica. 2017. p. 1–71. Available from: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/S-001-08/ER.pdf>
3. CDC. ¿Cuáles son los factores de riesgo de cáncer de mama? [Internet]. Centros para el control y prevención de enfermedades. 2021. p. 1–2. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=51756>
4. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer*. 2001 Feb;91(4):863–8.
5. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007 Nov;318(5853):1108–13.
6. Chlebowski R. Factors that modify breast cancer risk in women. *Uto date*. 2022. p. 1–26.
7. INEGI. Estadísticas a Propósito Del Día Mundial Contra La Obesidad (12 de noviembre). *Comun Prensa Núm 528* [Internet]. 2020;(obesidad en México):8. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/EAP_Obesidad20.pdf
8. Blair CK, Robien K, Inoue-Choi M, Rahn W, Lazovich D. Physical inactivity and risk of poor quality of life among elderly cancer survivors compared to women without cancer: the Iowa

Women's Health Study. *J Cancer Surviv.* 2016 Feb;10(1):103–12.

9. Ortiz-Rodríguez SP, Torres-Mejía G, Mainero-Ratchelous F, Angeles-Llerenas A, López-Caudana AE, Lazcano-Ponce E, et al. [Physical activity and breast cancer risk in Mexican women]. *Salud Publica Mex.* 2008;50(2):126–35.
10. Elme A, Utriainen M, Kellokumpu-Lehtinen P, Palva T, Luoto R, Nikander R, et al. Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. *Anticancer Res.* 2013 Apr;33(4):1595–602.
11. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–9.
12. Taghian AA, Merajver SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer. *UpToDate.* 2022. p. 1–19.
13. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology.* 2008 Jan;52(1):67–81.
14. Marchio C, Reis-Filho J. Molecular diagnosis in breast Cancer. *Diagnostic Histopathology.* 2008; 14:5(July):1–364.
15. Suppan C, Posch F, Mueller HD, Mischitz N, Steiner D, Klocker EV, et al. Patterns of recurrence after neoadjuvant therapy in early breast cancer, according to the residual cancer burden index and reductions in neoadjuvant treatment intensity. *Cancers (Basel).* 2021;13(10).
16. 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(5):444–55.
17. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-

Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011 Aug;117(16):3658–69.

18. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(8):482–8.

19. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006 Jun;295(21):2492–502.

20. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep;98(19):10869–74.

21. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul;100(14):8418–23.

22. Alabdulkareem H, Pinchinat T, Khan S, Landers A, Christos P, Simmons R, et al. The impact of molecular subtype on breast cancer recurrence in young women treated with contemporary adjuvant therapy. *Breast J*. 2018;24(2):148–53.

23. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. 2013 Jun;5 Suppl 1(Suppl 1): S2-8.

24. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim S-W, Youn Y-K, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*. 2004 Nov; 4:82.

25. Brennan M, French J, Houssami N, Kirk J, Boyages J. Breast cancer in young women. *Aust Fam Physician*. 2005 Oct;34(10):851–5.
26. Liedtke C, Rody A, Gluz O, Baumann K, Beyer D, Kohls E-B, et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Aug;152(3):667–73.
27. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JMS, Ibrahim M, Starczynski J, Carder PJ, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2015 Feb;68(2):93–9.
28. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa 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(1):149–60.
29. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Oct;25(28):4414–22.
30. Gradishar W, Moran M, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison K, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cáncer de mama. National Comprehensive Cancer Network. 2021.
31. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*. 2004;6(6):229–39.
32. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Dec;32(34):3883–91.

33. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 May;30(15):1796–804.
34. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Vol. 30, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. United States; 2012. p. 1747–9.
35. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672–85.
36. Steenbruggen TG, van Seijen M, Janssen LM, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Vrancken Peeters MJTDF, et al. Prognostic value of residual disease after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer evaluated by residual cancer burden, neoadjuvant response index, and Neo-BioScore. *Clin Cancer Res*. 2019;25(16):4985–92.
37. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J, et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2015 Jul;28(7):913–20.
38. Naidoo K, Parham DM, Pinder SE. An audit of residual cancer burden reproducibility in a UK context. *Histopathology*. 2017 Jan;70(2):217–22.
39. 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(10):1049–60.

40. Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA, Khan QJ, Gómez HL, Prat A, et al. Pathological Response and Survival in Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2018 Dec;24(23):5820–9.
41. Hamy A-S, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam G-T, et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020;15(6): e0234191.
42. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A, Pellicane J V, Nash C, Murray M, et al. Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping. *Ann Surg Oncol*. 2017 Mar;24(3):669–75.
43. Kast K, Link T, Friedrich K, Petzold A, Niedostatek A, Schoffer O, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(3):621–9.
44. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672–2685.
45. Kuerer HM, Neuman LA, Smith TL et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460–469.
46. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTneoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;384:164–172.

47. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J, et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Modern Pathol.* 2015;28:913-20.
48. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672–85.
49. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414–22.
50. Rouzier R, Extra J-M, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1304–10.
51. Earl H, Provenzano E, Abraham J, et al. Neoadjuvant trials in early breast cancer: pathological response at surgery and correlation to longer term outcomes—what does it all mean? *BMC Med.* 2015;13(1):234.
52. Romero A, Garcia-Saenz J, Fuentes-Ferrer M, et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;24(3):655–61.
53. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9304–11.
54. Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1037–44.

55. Abrial SC, Penault-Llorca F, Delva R, et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(3):255–63.
56. Müller HD, Posch F, Suppan C, Bargfrieder U, Gumpoldsberger M, Hammer R, et al. Validation of Residual Cancer Burden as Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy. *Annals Surg Oncol.* 2019;26:4274-83.
57. Symmans WF, Yau C, Chen YY. Assessment of Residual Cancer Burden and Event-Free Survival in Neoadjuvant Treatment for High-risk Breast Cancer An Analysis of Data From the I-SPY2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1654-63.
58. 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(10):1049–60.

16.0 ANEXOS

Anexo 1

Sistema TNM de estadificación para cáncer de mama AJCC IUCC 8va edición

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Fuente original de la información AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) publicado por Springer International Publishing.