

Cáncer de mama y su respuesta al Tratamiento Neoadyuvante según Subtipo Molecular

Breast Cancer and its response to Neoadjuvant Treatment according to Molecular Subtype

Lozano-Rodríguez Carlos Alfredo¹; Rodríguez-Matías Venus Alexandra¹;
Real-Cotto Jhony Joe² & Jaramillo-Feijoo Leyda Elizabeth²

LOZANO, C.; RODRÍGUEZ, V.; REAL, J. & JARAMILLO, L. Cáncer de mama y su respuesta al tratamiento neoadyuvante según subtipo molecular. *J. health med. sci.*, 6(1):21-27, 2020.

RESUMEN: El cáncer de mama es una de las patologías más frecuentes a nivel mundial y en el Ecuador ocupa un sitio importante dentro de la mortalidad; en pacientes con tumores de estadios avanzados la quimioterapia neoadyuvante es el procedimiento indicado para lograr una reducción tumoral satisfactoria. El objetivo fue determinar la respuesta clínica y patológica en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante según cada subtipo molecular, atendidos en el hospital "Teodoro Maldonado Carbo" en el período 2015 a 2017. Se hizo uso de un diseño no experimental, transversal de tipo correlacional. Pacientes con cáncer de mama que recibieron neoadyuvancia, en su mayoría con quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos. Se clasificó a las pacientes por sus subtipos moleculares, los mismos se obtuvieron en base a las características inmunohistoquímicas de los reportes de patología que constan en el sistema AS-400. Se comprobó la respuesta clínica al tratamiento usando los Criterios RECIST 1.1. Como resultado los 171 pacientes fueron analizados. La edad promedio de las pacientes fue 55±13 años de edad; el 25% fueron luminal B (HER+), 24% luminal B (HER-), 22% triple negativo, 18% HER2+ y 12% luminal A; el 52% de las pacientes tuvieron estadio III de la enfermedad; el 75% (129) de las pacientes fue realizada una mastectomía radical modificada. Se pudo concluir que la respuesta patológica completa en pacientes con tratamiento neoadyuvante se relaciona con los subtipos moleculares y esto es estadísticamente significativo. Además, se evidenció las mayores tasas de respuesta patológica completa en los grupos moleculares de HER2+ y triple negativo.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama; subtipo molecular; quimioterapia neoadyuvante; receptores; estrógeno; progesterona.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, según estimaciones tomadas del Globocan las tasas de incidencia aumentaron desde 1993 en un 3,3% al año, mientras que las tasas de mortalidad aumentaron en aproximadamente 1% por año desde el 2008 hasta el 2012. (Bray *et al.*, 2018) Siendo este cáncer uno de los más frecuentes en la mujer, de etiología desconocida y posiblemente relacionada con múltiples factores (Angulo *et al.*, 2013).

En el 2013 se realizó un Consenso de Expertos sobre Cáncer de Mama en la ciudad de San Gallen (Suiza), en la que se definió los subtipos intrínsecos del cáncer de mama utilizando tecnologías

moleculares, con el afán de poder personalizar el tratamiento a cada paciente según sus subtipos; y que estos se pueden obtener mediante mediciones de inmunohistoquímica de la patología (DeSantis *et al.*, 2015).

Al inicio del tratamiento de cáncer de mama, fueron agresivos y algunas veces terminaron en mutilación, pero con el conocimiento de la biología de la enfermedad se generaron cambios en su manejo, como la terapia neoadyuvante que es la quimioterapia previa al tratamiento quirúrgico (Zaharia & Gómez, 2013). Además, la quimioterapia neoadyuvante permite observar directamente

¹ Coordinación de Posgrado Facultad de Medicina, Universidad de Guayaquil, Ecuador.

² Departamento de Gestión de la Información y Productividad, SOLCA –Guayaquil, Ecuador.

el efecto del tratamiento sobre el tumor, y la respuesta clínica puede evaluarse a lo largo de la administración de la quimioterapia neoadyuvante, mientras que la respuesta patológica se revela en la cirugía de mama después de finalizada la quimioterapia (Waldrep *et al.*, 2016).

Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante, tienen mejor supervivencia, (Cortazar *et al.*, 2014) y como afirma Bonnefoi (Bonnefoi *et al.*, 2014), solo el 18% de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante alcanzan una respuesta patológica completa. Además, esta respuesta se observa con mayor frecuencia en los subtipos moleculares HER-2 y Triple negativo, mientras que es menor en subtipos Luminal A y B.

La cirugía constituye el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales. Sin embargo, por falta de acceso a los Servicios de Salud, o deficiencias en programas de tipo preventivo, gran parte de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad, lo que dificulta por ende el tratamiento.

En el caso de los tumores de mama localmente avanzados, la quimioterapia neoadyuvante es el procedimiento indicado para lograr una reducción tumoral satisfactoria que permita una cirugía a título curativo. Cabe mencionar que la respuesta puede variar según ciertas características de cada paciente como la edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, la afección ganglionar, el grado histológico, fármacos utilizados, entre otros (Ramírez-Torres *et al.*, 2015).

Por todo lo anterior, el objetivo de este artículo fue determinar la respuesta clínica y patológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama según sus subtipos moleculares.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Se realizó un estudio de diseño no experimental, transversal de tipo correlacional (Pallás & Villa, 2019), en 171 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el hospital "Teodoro Maldonado Carbo" entre los años 2015-2017 en la ciudad de Guayaquil – Ecuador.

Los datos fueron extraídos de la base de datos del sistema de información AS400 del hospital. Se buscaron los pacientes que completaron tratamiento neoadyuvante, y en pacientes cuyo informe de patología de la biopsia inicial o de la pieza quirúrgica, y que permita determinar el subtipo intrínseco molecular. Se excluyeron a pacientes con estudios incompletos de inmunohistoquímica en las cuales no se pueda determinar el subtipo intrínseco molecular; con enfermedad metastásica; que no recibieron tratamiento en el hospital; que no completaron el tratamiento neoadyuvante por intolerancia, toxicidad o efectos adversos al mismo.

Procedimiento y estadística

Una vez resumido los datos, se analizaron las diferentes variables utilizando estadísticas descriptivas, como el porcentaje y estadística inferencial de relación entre dos variables como el chi cuadrado con una prueba de significancia estadística del valor de $p < 0,05$, realizado a través del programa estadístico SPSS versión 20; para determinar si las diferencias encontradas en los subtipos moleculares y las respuestas al tratamiento son estadísticamente significativas.

Además, se aplicó la técnica estadística de clasificación CHAID que consiste en un árbol de decisión que utiliza variables categóricas, trabaja con el chi-cuadrado en las distintas etapas del proceso y segmenta de acuerdo con las categorías del mejor predictor, identificando grupos homogéneos y facilitando la creación de reglas para realizar predicciones sobre casos individuales.

Ética

Al ser un estudio observacional retrospectivo, basado en la recolección de datos que se encuentran en el sistema AS400, no se vulnera ningún principio ético. Dicha información obtenida se contó con la respectiva autorización de los directivos del hospital

RESULTADOS

De las características demográficas y clínicas de pacientes con cáncer de mama según subtipo molecular; se obtuvo la edad promedio en las pacientes de 55 ± 13 años; del sexo femenino fueron 99,4%; con respecto al estadio de la enfermedad, el 52% de las pacientes tienen estadio III y de este grupo

el 50% tienen subtipo molecular luminal B HER2+ y HER2; y de acuerdo al tipo de cirugía realizada, el 75% se realizó mastectomía radical modificada.

En la Tabla I se puede observar el tratamiento neoadyuvante con sus esquemas de quimioterapia; la Figura 1 ilustra la clasificación de los subtipos moleculares obtenidos; la Tabla II presenta la respuesta clínica y patológica al tratamiento neoadyuvante según grado histológico. En la Tabla III y IV muestran la respuesta clínica y patológica según el subtipo molecular.

En la Figura 2, con la técnica CHAID se muestra el árbol de decisión que resultó, el cual es otra forma de observar lo que anteriormente se presentó

Tabla I. Tratamiento neoadyuvante.

QUIMIOTERAPIA:	CASOS	%
Basada en antraciclinas más taxanos (TAC, AC+T)	100	58%
Basada en antraciclinas (AC, FAC)	46	27%
Basada en taxanos (TC)	4	2%
Quimioterapia asociada a Trastuzumab (en pacientes HER2+)	16	9%
HORMONOTERAPIA		
Tamoxifeno (TMX), Inhibidores de aromatasas (IA)	5	3%
TOTAL	171	100%

TAC= taxano, antraciclina, ciclofosfamida; AC+T= antraciclina y ciclofosfamida, seguida de taxano; AC= antraciclina + ciclofosfamida; FAC= fluoracilo, antraciclina, ciclofosfamida; TC= taxano más ciclofosfamida

Tabla II. Tabla de contingencia de respuesta clínica y patológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama según grado histológico

Respuestas al tratamiento		Grado Histológico							
		GI		GII		GIII		Total	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Respuesta clínica al término del tratamiento	COMPLETA	0	0,0%	18	15,3%	6	16,7%	24	14,0%
	ESTABLE	2	11,8%	12	10,2%	1	2,8%	15	8,8%
	PARCIAL	15	88,2%	84	71,2%	25	69,4%	124	72,5%
	PROGRESIÓN	0	0,0%	4	3,4%	4	11,1%	8	4,7%
	Total	17	100,0%	118	100,0%	36	100,0%	171	100,0%
Respuesta patológica completa (RPC)	No Operados	1	5,9%	19	16,1%	6	16,7%	26	15,2%
	No	16	94,1%	83	70,3%	26	72,2%	125	73,1%
	Si	0	0,0%	16	13,6%	4	11,1%	20	11,7%
	Total	17	100,0%	118	100,0%	36	100,0%	171	100,0%

Tabla III. Tabla de contingencia de la respuesta clínica de pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante según subtipo molecular.

Subtipo Molecular	Her2 Triple Negativo	Recuento	Respuesta Clínica		Total
			Estable/Progresión	Completa/Parcial	
		8	59	67	
		% dentro de Subtipo Molecular	11,9%	88,1%	100,0%
	Luminal A, B Her- y B Her+	Recuento	15	89	104
		% dentro de Subtipo Molecular	14,4%	85,6%	100,0%
Total		Recuento	23	148	171
		% dentro de Subtipo Molecular	13,5%	86,5%	100,0%
Pruebas de Chi-cuadrado			Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson			0,216 ^a	1	0,642
N de casos válidos			171		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado 9,01.

Tabla IV. Tabla de contingencia de la respuesta patológica de pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante según subtipo molecular

Subtipo Molecular	Her2 Triple Negativo	Recuento	Respuesta Patológica Completa		Total
			No	Si	
			43	14	57
		% dentro de Subtipo Molecular	75,4%	24,6%	100,0%
	Luminal A, B Her2- y B Her2+	Recuento	82	6	88
		% dentro de Subtipo Molecular	93,2%	6,8%	100,0%
Total		Recuento	125	20	145
		% dentro de Subtipo Molecular	86,2%	13,8%	100,0%
Pruebas de Chi-cuadrado			Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson			9,159 ^a	1	0,002
N de casos válidos			145		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado 7,86.

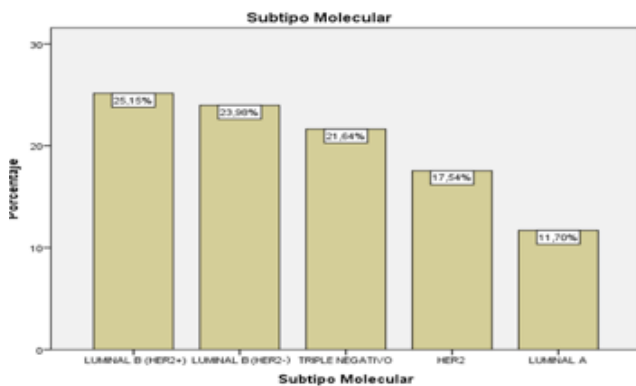


Fig. 1. Clasificación de pacientes con cáncer de mama según subtipo molecular.

en tablas. En el grupo de pacientes con subtipo molecular luminal A y B el 7% (6 pacientes) si tuvieron respuesta patológica completa en comparación con el grupo de pacientes con subtipo molecular her2+/triple negativo donde el 25% (14 pacientes) presentaron respuesta patológica completa. Por lo tanto, las mayores tasas de RPC se produjeron en los subtipos HER2+ y triple negativo.

DISCUSIÓN

La Tabla I, nos muestra que en referencia al tratamiento neoadyuvante, se obtuvo que mayormente fueron esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas y taxanos; en un 58% de los casos se

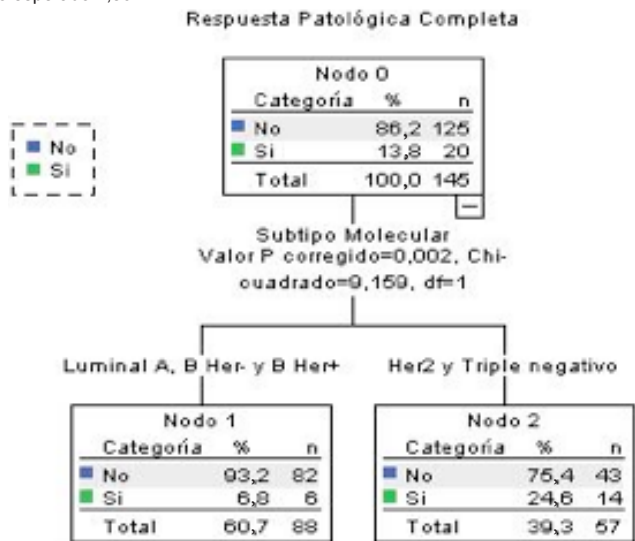


Fig. 2. Árbol de decisión de la respuesta patológica completa de pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante según subtipo molecular

asoció ambas drogas (TAC, AC+T); mientras que 27% se basó en antraciclinas. Sólo 3% de los pacientes recibió tratamiento hormonal.

El porcentaje de pacientes clasificados en los 5 subtipos moleculares fueron 25,15% luminal B (HER2+), 23,98% luminal B (HER2-), 21,64% triple negativo, 17,54% HER2+ y 11,70% luminal A (ver Figura 1) Del total de pacientes, el 69% (118) tuvo grado histológico II. En cada grupo G1, G2 y G3 tuvieron más del 60% respuesta clínica parcial, esto es 88%, 71% y 69%, respectivamente. El grado

histológico G2 y G3 con RPC tuvo 13,6% y 11,1% cada uno, y ningún paciente con grado histológico G1 tuvo RPC (ver Tabla II).

La respuesta clínica y patológica al tratamiento neoadyuvante según el subtipo molecular en pacientes con cáncer de mama mostrados en la Tabla III, se consideró agrupar los subtipos moleculares, un grupo fueron los luminal A/B y otro grupo están los HER2+/Triple negativo; así también se agrupó la respuesta clínica, quedando un grupo los que tuvieron respuesta completa/parcial y otro grupo los que tuvieron enfermedad estable/progresión. Según los resultados de la prueba chi-cuadrado para la respuesta clínica al término del tratamiento no es significativa para los subtipos moleculares, con un valor $p = 0,642$.

Para la respuesta patológica completa de acuerdo a los subtipos moleculares resultó un nivel estadísticamente significativo con valor $p = 0,002$, por lo tanto, la respuesta patológica completa se relaciona o depende del subtipo molecular. Los resultados observados en la Tabla IV fueron estadísticamente significativo con la respuesta patológica completa y esta a su vez, se relaciona o depende del subtipo molecular; además de acuerdo a la Figura 2, según la técnica CHAID, se observó que las mayores tasas de RPC se produjeron en los subtipos HER2+ y triple negativo. Esto se corrobora con estudios similares, como el publicado en 2014, cuyo objetivo era el evaluar el efecto PCR en la supervivencia libre de eventos por subtipo intrínseco de cáncer de mama, donde la PCR ocurrió en el 18% de 1212 pacientes que tuvieron 7,5% luminal A, 15% luminal B/HER2 negativo, 22% luminal B/HER2 positivo, 36% HER2 positivo/ no luminal, 31% triple negativo observado en la Tabla 1 de esta investigación. (Bonnetfoi *et al.*, 2014) Asimismo, con el estudio de quimioterapia neoadyuvante para diferentes subtipos de cáncer de mama, cuyo objetivo fue evaluar la respuesta clínica objetiva, PCR y la supervivencia libre de progresión, donde se obtuvo que la mayoría de los tumores fueron ER+/PR + y HER2 negativos con 48,9%, ER+ / PR + y HER2 positivos 10,4%, ER- /PR - y HER2 con 9,1%, y ER- /PR - y HER2 negativo (triple negativo) con 31,6%; dando la respuesta clínica objetiva y la PCR estadísticamente mayores en los tumores triples negativos en comparación con los otros subtipos $p=0,021$ y $p=0,033$, respectivamente (Babyshkina *et al.*, 2014).

En otro estudio retrospectivo en la población rusa, donde se evaluó la respuesta clínica objetiva,

la RPC y la supervivencia libre de progresión en 231 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante según los subtipos de cáncer de mama; tanto la respuesta clínica objetiva como la respuesta patológica completa fueron significativamente más altas en los tumores triple negativos en comparación con los otros subtipos según el estudio, el estudio concluye que existe un pronóstico potencialmente mejor para pacientes con cáncer de mama triple negativo si se tratan con el régimen neoadyuvante CAX (Babyshkina *et al.*).

En este estudio sobre el tratamiento neoadyuvante, fueron esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas y taxanos; con 58% de los casos asociados a ambas drogas (TAC, AC+T); y un 27% se basó en antraciclinas; que es parecido a la literatura sobre este régimen de tratamiento más utilizado para todos los subtipos de cáncer de mama y se asocia a una alta tasa de respuesta clínica; donde el ensayo NSABP B-27 reporta una tasa de respuesta de hasta un 90% (Babyshkina *et al.*).

De los resultados obtenidos en esta investigación del 75,4% HER2 y Triple negativo que tuvieron respuesta patológica completa en la respuesta patológica completa, y del 88,1% de HER2 y Triple negativo con respuesta clínica completa que recibieron tratamiento neoadyuvante según subtipo molecular, esto es diferente al estudio observacional de evaluación de la respuesta clínica y patológica en la terapia sistémica primaria del cáncer de mama según subtipos intrínsecos realizado entre los años 1998 y 2009 en 116 pacientes; observándose respuesta patológica completa del 21,5%, de los cuales el 44% tenía histología triple negativo. Donde la quimioterapia neoadyuvante ofreció respuestas clínicas en 60% a 90% de los pacientes, mientras que un RPC en sólo el 3% al 16% (Szentmártoni *et al.*, 2016).

Estudios han establecido que la RPC es de mayor importancia para el resultado del paciente que la respuesta clínica. (Semiglazov, 2015) De las pacientes que alcanzan respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante tienen mejor pronóstico, visto en un análisis en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante entre el 2005 al 2010, que identificó que el 28% lograron (RPC) y 72% tuvieron enfermedad residual. Las pacientes con subtipo triple negativo que lograron RPC habían mejorado la supervivencia libre de recaída en comparación con aquellas con enfermedad residual. (Stankowski-Drengler *et al.*,

2020) Asimismo, otro estudio en pacientes con cáncer de mama en estadio II-III entre 2006 y 2007, mediante modelo de regresión de Cox se demostró una mayor probabilidad de recurrencia a distancia y muerte para pacientes con receptores hormonales negativos y Her2 negativos (subtipo triple negativo) que no lograron RPC en comparación con pacientes con receptores hormonales positivos (LeVasseur *et al.*, 2019).

Limitaciones

Los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, solo un bajo porcentaje alcanzan una respuesta patológica completa, por lo que, es importante continuar incrementando la base de datos de pacientes, con la finalidad de realizar un seguimiento que alcancen los objetivos de una respuesta de manera significativa, según los subtipos de cáncer de mama. Además, ir observando y evaluando otros tipos de tratamiento que complementen con información para mejorar la respuesta patológica para este tipo de pacientes. Así como el identificar factores nuevos y confiables que puedan predecir la respuesta a la quimioterapia.

Conclusiones

Se determinó que los subtipos moleculares guardan relación con la respuesta patológica completa, siendo estadísticamente significativo los resultados encontrados en el grupo de pacientes, por lo que se concluye que se corrobora la hipótesis planteada que determinaba la relación del subtipo molecular con la respuesta patológica al término del tratamiento neoadyuvante. Además, se evidenció las mayores tasas de respuesta patológica completa en los grupos moleculares de Her2+ y triple negativo.

En cuanto a la respuesta clínica respecto al subtipo molecular, en este estudio no hubo suficiente evidencia para indicar que la respuesta clínica se relaciona con el subtipo molecular. Se sugiere continuar identificando factores nuevos y confiables que puedan predecir la respuesta a la quimioterapia.

LOZANO, C.; RODRÍGUEZ, V.; REAL, J. & JARAMILLO, L. Breast cancer and its response to neoadjuvant treatment according to molecular subtype. *J. health med. sci.*, 6(1):21-27, 2020.

ABSTRACT: Breast cancer is one of the most frequent pathologies worldwide and in Ecuador it occupies an

important place in mortality. In patients with advanced stage tumors, the neo-adjuvant chemotherapy is the indicated procedure to achieve a satisfactory tumor reduction. The aim was to determine the clinical and pathological response in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy according to each molecular subtype, treated at the "Teodoro Maldonado Carbo" hospital in the period 2015 to 2017. We used a non-experimental, cross-sectional type design. Patients with breast cancer who received neoadjuvant, mostly with chemotherapy based on anthracyclines and taxanes. The patients were classified by their molecular subtypes, they were obtained based on the immunohistochemical characteristics of the pathology reports that appear in the AS-400 system. The clinical response to treatment was checked using the RECIST 1.1 Criteria. As a result, a sum of 171 patients were analyzed. The average age of the patients was 55 + 13 years old; 25% were luminal B (Her +), 24% luminal B (Her-), 22% triple negative, 18% Her2 + and 12% luminal A; 52% of the patients had stage III of the disease; 75% (129) of the patients underwent a modified radical mastectomy. As a conclusion, the complete pathological response in patients with neoadjuvant treatment is related to molecular subtypes and this is statistically significant. Also, the highest rates of complete pathological response in the molecular groups of Her2 + and triple negative were evident.

KEY WORDS: breast cancer; molecular subtype; neoadjuvant chemotherapy; receptors; estrogen; progesterone.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Angulo, M.; Yustos, M.; León, M. & de Mon Soto, M. Cáncer de mama. *Medicine - programa de formación médica continuada acreditado*, 11(27):1629-40, 2013.
- Babyskhina, N.; Malinovskaya, E.; Patalyak, S.; Bragina, O.; Tarabanovskaya, N.; Doroshenko, A.; Slonimskaya, E.; Perelmuter, V.; Cherdynitseva, N. 2014a. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. *Med Oncol.*, 31(9):165, 2014.
- Bonnefoi, H.; Litière, S.; Piccart, M.; MacGrogan, G.; Fumoleau, P.; Brain, E.; Petit, T.; Rouanet, P.; Jassem, J.; Moldovan, C.; Bodmer, A.; Zaman, K.; Cufer, T.; Campone, M.; Luporsi, E.; Malmström, P.; Werutsky, G.; Bogaerts, J.; Bergh, J. & Cameron, D. A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann. Oncol.*, 25(6):1128-36, 2014.
- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A. & Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer*

J. Clin. 68(6):394–424, 2018.

Cortazar P.; Zhang, L.; Untch, M.; Mehta, K.; Costantino, J. P.; Wolmark, N.; Bonnefoi, H.; Cameron, D.; Gianni, L.; Valagussa, P.; Swain, S. M.; Prowell, T.; Loibl, S.; Wickerham, D. L.; Bogaerts, J.; Baselga, J.; Perou, C.; Blumenthal, G.; Blohmer, J.; Mamounas, E. P.; Bergh, J.; Semiglazov, V.; Justice, R.; Eidtmann, H.; Paik, S.; Piccart, M.; Sridhara, R.; Fasching, P. A.; Slaets, L.; Tang, S.; Gerber, B.; Geyer, C. E.; Pazdur, R.; Ditsch, N.; Rastogi, P.; Eiermann, W. & von Minckwitz, G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384(9938):164-72, 2014.

DeSantis, C. E.; Bray, F.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Anderson, B. O. & Jemal, A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* 24(10):1495–506, 2015.

LeVasseur, N.; Sun, J.; Gondara, L.; Diocee, R.; Speers, C.; Lohrisch, C. & Chia, S. Impact of pathologic complete response on survival after neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: a population-based analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 146(2):529-536, 2019.

Pallás, J. & Villa, J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Elsevier, 2004

Ramírez-Torres, N.; Moctezuma-Meza, C.; Asbun-Bojalil, J.; Valenzuela-Martínez, L. A.; Victoria-Ayala, R.; Ortiz-Rodríguez, K.; Ayala-Anzures, M. E.; Navarro-Muñoz, F.; Castelazo-Rico, G.; Patlán-Pérez, R. M.; Tena-Aláñez, G.; Vega, H. Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxel secuencial a fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral. *Gac. Mex. Oncol.*, 14(1):3–12, 2015.

Semiglazov, V. 2015. RECIST for Response (Clinical and Imaging) in Neoadjuvant Clinical Trials in Operable Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2015(51):21-3. 2015.

Stankowski-Drengler, T. J.; Schumacher, J. R.; Hanlon, B.; Livingston-Rosanoff, D.; Van de Walle, K.; Greenberg, C. C.; Wilke, L. G. & Neuman, H. B. 2020. Outcomes for Patients with Residual Stage II/III Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy (AFT-01). *Ann. Surg. Oncol.* 27(3):637-44, 2020.

Szentmártoni, G.; Tóké, A.; Tóké, T.; Somlai, K.; Marcell Szász, A.; Torgyík, L.; Kulka, J. & Dank, M. Morphological and pathological response in primary systemic therapy of patients with breast cancer and the prediction of disease free survival: a single center observational study. *Croat. Med. J.* 57(2):131–39, 2016.

Waldrep, A.; Avery, E. J.; Rose, F. F.; Midathada, M. V.; Tilford, J. A.; Kolberg, H. C. & Hutchins, M. R. Breast Cancer Subtype Influences the Accuracy of Predicting Pathologic Response by Imaging and Clinical Breast Exam After Neoadjuvant Chemotherapy. *Anticancer Res.* 36(10):5389–95, 2016.

Zaharia, M. & Gómez, H. La quimioterapia neoadyuvante en

el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública* 30(1):73–8, 2013.

Dirección para correspondencia:

Jhony Real Cotto

Departamento de Bioestadística SOLCA –Guayaquil.
Av. Pedro Menéndez Gilbert y calle Atahualpa,
Parroquia Tarqui
Guayaquil
ECUADOR

Teléfono: (593) 3718300

Correo electrónico: jreal_cotto@hotmail.com

Recibido: 10-11-2019

Aceptado: 13-01-2020