

ARTÍCULO ESPECIAL

Manejo sistémico adyuvante en pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual invasiva posterior a quimioterapia neoadyuvante. Actualización de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá-Colombia

Adjuvant systemic management in patients with breast cancer and residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy: Clinical management at the National Cancer Institute of Colombia

Felipe Gonzalez^a, Andrea Zuluaga-Liberato^b , Patricia Lopez-Correa^c , Juan Carlos Velasquez^d, Carlos Bonilla Gonzalez^d , Oswaldo Sánchez-Castillo^d, Sergio Cervera-Bonilla^e , Ricardo Bruges-Maya^{d,h} , Fernando Contreras-Mejía^d , Luis Guzman-AbiSaab^f, Carlos Lehmann-Mosquera^e , Mauricio García-Mora^g , Javier Angel-Aristizabal^e, Carlos Duarte^e , Sandra E. Díaz-Casas^e 

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 25/04/2021

Disponible en internet: 15/06/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.745>

Abstract

Neoadjuvant chemotherapy followed by oncological surgical resection is the standard of care for many patients with breast cancer. The pathological complete response (pCR) is a prognostic factor for disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in some biological subtypes of breast cancer. However, most patients do not achieve pCR, defined as the disappearance of residual disease in the surgical specimen (breast, axilla, or both). The presence of invasive residual disease indicates partial tumor resistance to treatment; multiple strategies have been created to improve outcomes in this subgroup of patients, one of which is to offer additional adjuvant treatment. A literature search was carried out in the two most important databases. Joint meetings were held between the functional units for breast and soft tissue tumors, clinical oncology, and pathology to establish recommendations for the treatment of post-neoadjuvant residual disease. In patients with triple-negative breast cancer with post-neoadjuvant residual disease (RCB II and III), adjuvant chemotherapy with capecitabine is recommended for 14 days every three weeks for 6-8 cycles. In patients with HER2-positive breast cancer with post-neoadjuvant residual disease (RCB II and III, who have received anti-HER2 therapy with trastuzumab), adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) is recommended for 14 cycles. Recommendations were issued for the management and reporting of pathology studies.

Keywords: Breast cancer, residual disease, treatment, pathological response, chemotherapy.

Resumen

La quimioterapia neoadyuvante, seguida de resección quirúrgica con principios oncológicos, es el manejo estándar en muchos pacientes con cáncer de mama. La respuesta patológica completa (RPC) es un factor pronóstico para supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en algunos subtipos biológicos de cáncer de mama. No obstante, la mayoría de pacientes no alcanzan RCP, definida como la presencia de enfermedad residual en el espécimen quirúrgico (mama, axila o ambas). La presencia de enfermedad residual invasiva indica una resistencia parcial del tumor al tratamiento y se han creado múltiples estrategias para mejorar los desenlaces en este subgrupo de pacientes, una de ellas es ofrecer un tratamiento adicional adyuvante. Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos. Se realizaron reuniones conjuntas entre las unidades funcionales de seno y tejidos blandos, oncología clínica y patología, y se establecieron conductas a seguir en el abordaje terapéutico de la enfermedad residual postneoadyuvancia. En pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia (RCB II y III), se recomienda quimioterapia adyuvante con capecitabine por 14 días cada 3 semanas por

^a. Especialista en entrenamiento en Cirugía Oncológica. UMNG – Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Especialista en entrenamiento en Oncología clínica. Universidad del Bosque - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c. Especialista en Patología Oncológica. Unidad Funcional de Patología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d. Especialista en Oncología clínica. Unidad Funcional de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e. Especialista en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^f. Especialista en Mastología. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^g. Especialista en Cirugía Oncológica. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^h. Especialista en Oncología Clínica en Hospital San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, Colombia

6-8 ciclos. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivos con enfermedad residual postneoadyuvancia (RCB II y III, que hayan recibido terapia anti HER-2 con trastuzumab), se recomienda adyuvancia con trastuzumab emtansine (T-DM1) por 14 ciclos. Se emitieron recomendaciones para el manejo y reporte de los estudios de patología.

Palabras clave: cáncer de mama, enfermedad residual, tratamiento, respuesta patológica, quimioterapia.

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante, definida como la terapia sistémica administrada previamente a la cirugía mamaria definitiva, es ampliamente utilizada en el cáncer de mama con los siguientes objetivos: disminuir el tamaño tumoral y permitir la realización de una cirugía menos extensa, estimar la efectividad de la terapia sistémica por medio de la evaluación de la respuesta patológica, guiar el tratamiento adyuvante y aportar un valor pronóstico (1).

En un análisis combinado de 12 ensayos clínicos aleatorizados, se reportó una respuesta patológica completa (RPC) de 18% en la población general, 50.3% en el subtipo HER2+ y 33.6% en los tumores triple negativos (TN), lo que indica que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad residual invasiva después del tratamiento neoadyuvante (1).

La presencia de enfermedad residual invasiva indica una resistencia parcial del tumor al tratamiento y se han creado múltiples estrategias para mejorar los desenlaces en este subgrupo de pacientes, una de ellas es ofrecer un tratamiento adicional adyuvante. Se eligieron los ensayos clínicos aleatorizados publicados en idioma inglés hasta Noviembre 2020, que evaluaran quimioterapia adyuvante en cáncer de mama con enfermedad residual invasiva posterior al tratamiento neoadyuvante en tumores HER2+ o triple negativo (TN).

Objetivos:

- Revisar la evidencia científica existente sobre la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual invasiva posterior a la quimioterapia neoadyuvante.
- Presentar y discutir la evidencia científica encontrada, en los servicios de la Unidad Funcional de Mama, Oncología Clínica y Patología, con el fin de definir la conducta médica que será adoptada en el Instituto Nacional de Cancerología para las pacientes con cáncer de mama y enfermedad residual invasiva posterior a quimioterapia neoadyuvante.

- Estandarizar los criterios que deben registrarse en el reporte de patología de los especímenes post tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.

Justificación

- La RPC es un factor pronóstico para supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en algunos subtipos biológicos de cáncer de mama (1).
- La asociación entre RPC y desenlaces a largo plazo, como SLE y SG, es más fuerte en pacientes con subtipos más agresivos de cáncer (TN; receptores hormonales negativos; HER2 positivo y RH positivos; HER2 negativo de alto grado) (1).
- El 20% de las pacientes con cáncer de mama que tienen enfermedad residual en la pieza quirúrgica después de quimioterapia neoadyuvante van a presentar recaída tumoral en los siguientes 5 años (2).
- Aproximadamente la mitad de las pacientes con cáncer de mama triple negativo van a presentar recidiva tumoral (1).
- En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se encontró RPC en el 22,2% de las pacientes con tumores localmente avanzados sometidos a quimioterapia neoadyuvante (3)
- El 17,6% de las pacientes con tumores localmente avanzados de mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el INC presentan progresión de la enfermedad (3). En su mayoría, se trata de pacientes con tumores luminal B HER-2 negativo (38,3%), seguido de pacientes con tumores TN (31,5%) y paciente con tumores HER-2 positivos (15,1%) (3).
- El 93,2% de las pacientes con tumores localmente avanzados y que presentaron recidiva tumoral, tenían enfermedad residual en la mama o en la axila en la pieza quirúrgica de la mastectomía posterior a la quimioterapia neoadyuvante (3).
- La terapia sistémica adyuvante, en pacientes con tumores triple negativos con enfermedad residual invasiva después de la neoadyuvancia

con antraciclinas o taxanos, mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (4).

- La terapia sistémica adyuvante, en pacientes con tumores HER-2 positivos con enfermedad residual invasiva, después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante y agente anti HER-2, mejora la supervivencia libre de enfermedad invasiva y supervivencia libre de recurrencia a distancia (5).

Conceptos clave:

- Quimioterapia neoadyuvante: Terapia sistémica citotóxica administrada en pacientes con tumores en estadios tempranos, previamente a la cirugía definitiva.
- Quimioterapia adyuvante: Terapia sistémica citotóxica administrada posteriormente a la resección quirúrgica del tumor primario con la intención de eliminar las células neoplásicas viables que puedan permanecer luego de la cirugía.
- Respuesta patológica completa (RPC): La ausencia de enfermedad residual invasiva en la mama y ausencia de enfermedad medible en cualquier ganglio linfático axilar evaluado en la patología postneoadyuvancia (ypT0/is ypN0).

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura en las dos bases de datos bibliográficas más importantes como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE y EMBASE, utilizando una combinación de vocabulario controlado con términos del Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, para *adjuvant chemotherapy, breast neoplasm, neoadjuvant treatment y neoplasm residual*, con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos, resultando 20 artículos de la búsqueda. Se eligieron los ensayos clínicos aleatorizados, fase III, publicados en idioma inglés hasta Noviembre 2020, que evaluaran quimioterapia adyuvante en cáncer de mama con enfermedad residual invasiva posterior al tratamiento neoadyuvante en tumores HER2 positivos o TN. La búsqueda fue realizada por el investigador principal (FG) realizando la tamización de los artículos por título y resumen, eligiendo finalmente dos artículos.

Posteriormente, el especialista en entrenamiento encargado, expuso los ensayos clínicos elegidos en

una presentación de PowerPoint, previa supervisión por uno de los docentes del servicio (SDC). Esta presentación incluyó la información sobre la respuesta patológica posterior a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes atendidos en la Unidad Funcional (UF) de Mama y Tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología publicados en el año 2019 (3), los puntos más importantes de cada ensayo clínico elegido y una revisión académica de los métodos para evaluar la respuesta patológica en cáncer de mama posterior al tratamiento neoadyuvante, la cual fue realizada por uno de los patólogos de la institución (PLC). Se realizaron dos reuniones con la participación de las UF de Mama, Oncología Clínica y Patología, donde se socializó la evidencia científica existente, se discutieron puntos de discrepancia, se realizó un sistema de votación y se establecieron conductas a seguir en el abordaje terapéutico de la enfermedad residual postneoadyuvancia.

Resumen de la evidencia disponible

El estudio CREATE-X (*Capecitabine for Residual Cancer as Adjuvant Therapy*) incluyó 887 pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo con estadios I a IIIB, manejadas con quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas o taxanos y cirugía con evidencia de enfermedad residual en la pieza quirúrgica de la mama o en la axila. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir capecitabine en dosis de 1250 mg/m² dos veces al día, por 14 días, cada 3 semanas por 6-8 ciclos vs. hormonoterapia en pacientes con receptores hormonales (RH) positivos o seguimiento en pacientes con RH negativos (4). El desenlace primario del estudio fue la SLE y el desenlace secundario la SG. El estudio fue terminado de manera temprana en junio de 2016, tras alcanzar el desenlace primario en el análisis interino de eficacia con una mediana de seguimiento de 3.6 años. La SLE fue mayor en el grupo de capecitabine comparado con el grupo control (82,8% vs 73,9% de los pacientes estaban vivos y libres de recurrencia o segundo cáncer a los 3 años, y 74,1% vs 67,6% estaban vivos y libres de recurrencia o segundo cáncer a los 5 años). El tiempo de recurrencia, segundo cáncer o muerte, fue más largo en el grupo de capecitabine que en el grupo control (HR para recurrencia, segundo cáncer o muerte de 0.70, IC 95% 0,53-0,92). La SG fue mayor en el grupo de capecitabine comparado con el grupo control (94,0% vs 88,9% de los pacientes estaban vivos a los tres años y 89,2% vs 83,6% estaban

vivos a los cinco años) con un HR para muerte de 0,59 (IC 95% 0,39-0,90). El beneficio de capecitabine sobre la SLE y la SG fue consistente en los subgrupos evaluados; sin embargo, sólo alcanzó significancia estadística en el subgrupo de pacientes con tumores TN (HR para SLE de 0,58 IC95% 0,39-0,87 y HR para SG de 0,52 IC95% 0,30-0,90) y en los pacientes con respuesta patológica 0, 1a o 1b de la Clasificación de la Sociedad Japonesa de Cáncer de Mama (HR para SLE de 0,62 IC95% 0,44-0,88 y HR para SG de 0,54 IC95% 0,33-0,88).

Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de capecitabine fueron el síndrome mano-pie (73,4%), seguido de eventos hematológicos como leucopenia, trombocitopenia, neutropenia y anemia (40%), y eventos no hematológicos como fatiga, náusea, diarrea, estomatitis y alteración del perfil hepático (20%). Los eventos fueron en su mayor parte leves, con solo 4 pacientes presentando eventos serios (neutropenia, diarrea, dolor epigástrico), ninguno de ellos fatal.

Los autores concluyen que el uso de capecitabine, como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante, mejora los desenlaces clínicos. Sin embargo, existen estudios que incluyeron pacientes con alto y bajo riesgo de recaída, que no pudieron demostrar el beneficio de la adyuvancia con capecitabine, por lo que su evidencia es conflictiva.

Otro fármaco utilizado en el contexto adyuvante y metastásico para la enfermedad HER2 positiva es trastuzumab-emtansine (T-DM1), un conjugado anticuerpo-fármaco del agente anti HER-2 trastuzumab y el agente citotóxico emtansina, un derivado de la maytansina e inhibidor de los microtúbulos. T-DM1 tiene afinidad por las células tumorales gracias a su unión al receptor HER-2 y una vez ingresa a la célula ejerce su actividad citotóxica.

El estudio KATHERINE (*Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer*) incluyó 1.486 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo estadios cT1-T4, N0-N3, M0 (excepto T1aN0 y T1bN0) que previamente habían recibido neoadyuvancia incluyendo trastuzumab y con respuesta parcial a la misma (5). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir T-DM1 en dosis de 3,6 mg/kg vs trastuzumab 6 mg/kg IV cada tres

semanas durante 14 ciclos. El desenlace primario fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva y los desenlaces secundarios la supervivencia libre de enfermedad invasiva, incluyendo segundos primarios extramamarios, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, la supervivencia libre de recurrencia a distancia y la seguridad.

La supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años fue significativamente mayor en el grupo de T-DM1 comparado con el grupo de Trastuzumab (88.3% vs 77.0%) con una disminución del riesgo de recurrencia de 50% (HR 0,50; IC 95% 0,39-0,64). La recurrencia a distancia también fue menor en el grupo de T-DM1 (10,5% vs 15,9%, HR 0,60; IC 95% 0,45-0,79). El análisis por subgrupos demostró que los beneficios de T-DM1 en supervivencia libre de enfermedad invasiva persistió independiente del esquema neoadyuvante utilizado, el estadio tumoral, el estado de receptores hormonales y el tamaño de la enfermedad residual. A pesar de que hubo menos muertes en el grupo de T-DM1, el análisis de SG no alcanzó el umbral estadístico (HR para muerte 0,70; IC 95% 0,47-1,05) por lo que se requiere mayor seguimiento. Como era de esperar, los eventos adversos fueron mayores en el grupo de T-DM1 (25,7% vs 15,4% para eventos grado 3 o mayores). Aunque la mayoría de pacientes en ambos grupos reportaron algún grado de eventos adversos (98,8% para el grupo de T-DM1 y 93,3% para el grupo de trastuzumab), casi todos se habían resuelto para el momento del punto de corte. Un paciente en el grupo de T-DM1 murió por hemorragia intracraneal secundaria a trombocitopenia. En conclusión, T-DM1 reduce en 50% el riesgo de recaída o muerte en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo con enfermedad residual postneoadyuvancia comparado con la administración de trastuzumab solo. El beneficio se mantiene en todos los subgrupos de pacientes.

Evaluación patológica de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

La evaluación patológica es el estándar de oro para determinar la respuesta y la eficacia frente al tratamiento neoadyuvante, por lo que es necesario estandarizar criterios de procesamiento, muestreo y estudio histopatológico de los especímenes posteriormente a la neoadyuvancia (6).

A continuación, se expone la manera correcta de evaluar los especímenes quirúrgicos con el fin de evaluar y clasificar la respuesta patológica a la neoadyuvancia.

Evaluación macroscópica

Primero se secciona el espécimen cada dos a cinco milímetros, luego se identifica el lecho tumoral y se procesan uno o dos cortes por cada centímetro de la dimensión mayor de la lesión o del tamaño tumoral previo al tratamiento. Se procesan cortes de todos los márgenes en relación a la lesión y cortes de tejido adyacente a la lesión. Acto seguido, se realiza un esquema (dibujo) en relación a los cortes. Todos los especímenes menores a cinco centímetros de diámetro o 30 gramos de peso deben ser procesados completamente. También se deben procesar todos los ganglios linfáticos identificados, cada uno por separado. Si no hay una lesión macroscópica evidente, se realiza un amplio muestreo de la zona en que se encontraba el tumor antes del tratamiento, para poder garantizar la existencia de respuesta patológica completa (7).

Evaluación microscópica

Se debe identificar el lecho tumoral evaluando el tipo histológico y grado tumoral, la presencia de carcinoma in situ, de invasión linfovascular, el porcentaje de celularidad tumoral residual viable y el estado de los márgenes. Además, se deben evaluar todos los ganglios linfáticos e informar el tamaño del foco tumoral metastásico mayor, así como la presencia y el tamaño de la extensión extracapsular. Finalmente, se debe informar el número de ganglios que tienen cambios debidos al tratamiento previo (7).

Evaluación de respuesta al tratamiento

Hay múltiples sistemas para determinar la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Hasta el momento, no existe un sistema único aceptado universalmente para valorar dicha respuesta (8). Los dos sistemas más utilizados para evaluar la enfermedad residual post tratamiento son el sistema RCB (*Residual Cancer Burden*) y el sistema de AJCC 8ª edición (*American Joint Committee on Cancer*). Otro sistema es el de la Sociedad Japonesa de Cáncer de Mama, que fue utilizado para evaluar la respuesta patológica después de la neoadyuvancia en el estudio CREATE-X.

Sistema RCB (Residual Cancer Burden)

Este sistema calcula la carga residual tumoral que da información pronóstica. Es un método objetivo, clínicamente validado, reproducible y fácil de usar. Para calcularlo, se requiere el tamaño del lecho tumoral medido en dos dimensiones, el porcentaje de celularidad residual viable de carcinoma invasivo en el lecho tumoral, el porcentaje de carcinoma ductal in situ, el número de ganglios linfáticos con carcinoma metastásico y el tamaño del foco tumoral metastásico mayor. Con estas variables se obtiene como resultado un índice que se clasifica en 4 categorías:

RCB-0: No carcinoma presente en mama o ganglios linfáticos (respuesta patológica completa)

RCB-I: Respuesta parcial (enfermedad residual mínima)

RCB-II: Respuesta parcial (enfermedad residual moderada)

RCB III: Quimioresistente (enfermedad residual extensa)

El cálculo del índice requiere del uso de una fórmula matemática, para lo cual está disponible una herramienta en línea en la que se introducen las variables anteriormente descritas y se calcula el índice correspondiente (variable continua) y la categoría de respuesta.

La información detallada y la herramienta para realizar el cálculo se encuentra disponible gratuitamente en el link http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

Sistema AJCC 8 edición (*American Joint Committee on Cancer*):

Este sistema asigna una clasificación TNM al tumor añadiendo una “y” para identificar que es estadiaje post neoadyuvancia. El tamaño tumoral (ypT) está dado por el diámetro del mayor foco de carcinoma invasivo continuo; esta medida no incluye las áreas de fibrosis del lecho tumoral.

Interpretación de la respuesta patológica a la neoadyuvancia según las escalas RCB y AJCC 8ª Edición

Respuesta Patológica Completa (cRP)	Ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos, ausencia de invasión linfovascular y de células tumorales aisladas ypT0N0, ypTisN0
Respuesta Patológica Parcial (pRP)	Reducción en T o del estadio en N
No Respuesta Patológica (nRP)	No cambio o aumento del T o del estadio N

Se adoptan las siguientes conductas por las Unidades Funcionales de Seno y Tejidos Blandos, Oncología Clínica y Patología del INC

- En pacientes con cáncer de mama triple negativo, con enfermedad residual postneoadyuvancia (RCB II y III), se recomienda quimioterapia adyuvante

con capecitabine por 14 días cada 3 semanas por 6-8 ciclos.

- En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo con enfermedad residual postneoadyuvancia (RCB II y III, que hayan recibido terapia anti HER-2 con trastuzumab), se recomienda adyuvancia con trastuzumab emtansine (T-DM1) por 14 ciclos.
- No se recomienda adyuvancia con T-DM1 en pacientes con ypTisN0, ypT1aN0 y ypT1bN0.
- El reporte de patología del espécimen quirúrgico post tratamiento debe incluir todos los parámetros necesarios para utilizar el Sistema RCB (Residual Cancer Burden) y el Sistema de AJCC 8th edición (American Joint Committee on Cancer). Se considerará la respuesta patológica completa la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos, la ausencia de invasión linfovascular y de células tumorales aisladas o el equivalente ypT0N0, ypTisN0 según la clasificación AJCC 8ª edición.

Tabla 1. Ensayos clínicos de enfermedad residual post quimioterapia neoadyuvante

ESTUDIO	NO. Pacientes	Región Geográfica	Características de los pacientes	Brazos	Resultados		
					SG a 5 años	SLE a 5 años	observaciones
CREATE-X (4)	887	Japón, Corea del Sur	HER-2 negativo	Capecitabina 1250 mg/m ² c 12 horas por 14 días c 3 semanas x 6-8 ciclos	89.2%	74.1%	Sólo alcanzó significancia estadística en el subgrupo de RH negativos (triple negativo)
			Est. I-IIIB	Manejo estándar (control)	83.6%	67.6%	
					HR 0.53 (IC 95% 0.39-0.90, P=0,01)	HR 0.70 (IC 95% 0.53-0.92, P=0,01)	
KATHERINE (5)	1486	273 centros en 28 países	HER-2 positivo	Trastuzumab-emtansina 3.6 mg/kg c 21 días x 14 ciclos	5.7%	88.3%	89.7%
			Est. T1-4, N0-N3, M0	Trastuzumab 6 mg/kg c 21 días x 14 ciclos	7.5%	77.0%	83.0%
			No incluyó T1aN0 ni T1bN0		HR 0.70; IC 95% 0.47-1.05	HR 0.50; IC 95% 0.39-0.64, P<0.001	HR 0.60 (95% CI, 0.45-0.79)

SG: supervivencia global, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SLRD: Supervivencia libre de recurrencia a distancia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long- term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
2. Kuroi K, Toi M, Ohno S, et al. Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG. *Breast Cancer* 2015; 22:486-95. <https://doi.org/10.1007/s12282-013-0511-1>
3. Diaz-Casas S, Castilla-Tarra J, Pena-Torres E, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy and the molecular classification of locally advanced breast cancer in a Latin American cohort. *The oncologist* 2019;24:1-11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>
4. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376:2147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>
5. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>
6. Mrkonjic M, Berman HK, Done SJ, et al. Breast specimen handling and reporting in the postneoadjuvant setting: challenges and advances. *J Clin Pathol* 2019; 72:120-132. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205598>
7. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Modern Pathology* 2015; 28: 1185-1201. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.74>.
8. Han R, Regpala S, Slodkowska E, et al. Lack of Standardization in the Processing and Reporting of Post-Neoadjuvant Breast Cancer Specimens. *Arch Pathol Lab Med*-vol 144, October 2020. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0539-OA>