

Supervivencia libre de enfermedad en cáncer de mama localmente avanzado según respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante

Disease-free Survival in Locally Advanced Breast Cancer According to Pathological Response to Neoadjuvant Treatment: Original Article

José Luis Reyes Cáceres^{1,2}  y Valeria Bastidas López³ 

1 Servicio de Cirugía Oncológica, SOLCA-Guayaquil, Ecuador.

2 Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UESS)

3 Departamento de Docencia e investigación, SOLCA-Guayaquil, Ecuador.

Recibido: 10/01/2025

Aceptado: 05/02/2025

Publicado: 26/08/2025

RESUMEN

Introducción: La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento estándar para el cáncer de mama localmente avanzado, pues aumenta las tasas de cirugía conservadora y mejora la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que alcanzan respuesta patológica completa. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo de cohorte que incluyó 31 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA-Quito) entre el 2010 y el 2014. Los datos se obtuvieron del Registro Hospitalario de Tumores. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años se estimó con el método de Kaplan-Meier y los factores pronósticos se analizaron mediante regresión logística. **Resultados:** La edad media fue de 52,5 años. El 93,5 % presentó carcinoma ductal infiltrante, con un 48,5 % de grado de diferenciación moderado. El esquema TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida) se administró en el 96,8 % de las pacientes. La respuesta patológica completa (grado 5 de Miller y Payne) se observó en el 12,9 %, mientras que la respuesta parcial más frecuente fue grado 3 (48,4 %). La supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 64,4 %. Se encontró que un índice de proliferación Ki-67 superior al 14 % se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad (OR: 0,067; IC 95 %: 0,05-0,93; $p < 0,05$). **Conclusiones:** La supervivencia libre de enfermedad a cinco años en esta cohorte fue comparable con la reportada en la literatura. Sin embargo, el tamaño muestral limitado restringe la generalización de los resultados, por lo que se requieren estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante, respuesta patológica completa, supervivencia libre de enfermedad, inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy is the standard treatment for locally advanced breast cancer, as it increases rates of breast-conserving surgery and improves disease-free survival (DFS) in patients who achieve a complete pathological response. **Methodology:** A retrospective observational cohort study was conducted that included 31 patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy at the Solón Espinosa Ayala Oncology Hospital (SOLCA-Quito) between 2010 and 2014. Data were obtained from the Hospital Tumor Registry. The 5-year SLE was estimated using the Kaplan-Meier method, and prognostic factors were analyzed using logistic regression. **Results:** The mean age was 52.5 years. 93.5% presented invasive ductal carcinoma, with 48.5% showing moderate differentiation. The TAC regimen (docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide) was administered to 96.8% of patients. Complete pathological response (Miller and Payne grade 5) was observed in 12.9%, while the most frequent partial response was grade 3 (48.4%). The 5-year SLE was 64.4%. A Ki-67 proliferation index greater than 14% was found to be associated with a lower SLE (OR: 0.067; 95%

* **Autor de correspondencia:** Valeria Bastidas López, valeriabastidas.lopez97@gmail.com

Cómo citar: Reyes Cáceres JL, Bastidas López V. Supervivencia libre de enfermedad en cáncer de mama localmente avanzado según respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante Oncología (Ecuador). 2025;35(2): 65-78. <https://doi.org/10.33821/806>

CI: 0.05-0.93; $p < 0.05$). **Conclusions:** The 5-year SLE rate in this cohort was comparable to that reported in the literature. However, the limited sample size restricts the generalizability of the results, so studies with a larger number of patients are needed to confirm these findings.

Keywords: Breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; pathologic complete response; disease-free survival; immunohistochemistry.

1. Introducción

El cáncer de mama se ha convertido en la neoplasia más diagnosticada a nivel mundial; superó al cáncer de pulmón con 2,3 millones de casos nuevos en el 2020, lo que representa el 11,7 % del total de diagnósticos oncológicos. En ese mismo año, se registraron 684 996 muertes por cáncer de mama, equivalentes al 6,9 % del total de defunciones causadas por cáncer a nivel mundial. En América Latina y el Caribe, se notificaron 210 100 casos (14,3 % de los diagnósticos oncológicos regionales), y esta se mantiene como la neoplasia más frecuente en mujeres [1]. En Ecuador, el Registro Nacional de Tumores reportó 2787 casos nuevos y 821 muertes por cáncer de mama en el 2018; en Quito, la incidencia entre 2011-2015 fue de 39,4 por cada 100 000 mujeres, con una supervivencia global (SG) a cinco años del 84,2 % [2].

En países de altos ingresos, los avances terapéuticos y la expansión de los programas de cribado mamográfico han reducido de forma sustancial la mortalidad, aunque la incidencia continúa en aumento. Se estima que 1 de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama antes de los 85 años. Bajo este panorama, las estrategias de prevención primaria y la detección temprana siguen siendo las intervenciones más costo-efectivas para disminuir la carga social de la enfermedad [3].

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) se define por tumores mayores de 5 cm (T3), afectación cutánea o de la pared torácica (T4) o ganglios axilares conglomerados (N2), sin evidencia de metástasis a distancia [4]. Representa aproximadamente el 20 % de los diagnósticos y, cuando se trata únicamente con cirugía, la supervivencia a cinco años se sitúa entre el 13 y el 24 %, con recurrencias locales cercanas al 48 %. La incorporación de quimioterapia y radioterapia en el perioperatorio ha mejorado la supervivencia hasta un 30-55 %, aunque este porcentaje sigue siendo considerablemente inferior al 99 % registrado en pacientes diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad (estadio clínico I) [5,6].

En este contexto, la quimioterapia neoadyuvante (QNA) constituye el pilar terapéutico inicial para el CMLA inicialmente inoperable. Administrada antes de la cirugía, permite reducir el tamaño tumoral, incrementar las tasas de cirugía conservadora y evaluar tempranamente la sensibilidad del tumor a los fármacos sistémicos [7-8]. Su beneficio es especialmente notable en subtipos de alto riesgo, como el triple negativo y el factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) positivo, que alcanzan mayores tasas de respuesta patológica completa (RPC), mientras que los tumores luminales (receptores hormonales positivos/HER2 negativos) presentan respuestas más modestas [8,9]. Esta heterogeneidad resalta la importancia de individualizar la indicación y el esquema de QNA según el perfil biológico de cada paciente.

Alcanzar una RPC tras la QNA se asocia con mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG, por lo que su evaluación se considera un objetivo fundamental del tratamiento. La valoración de la respuesta puede realizarse de forma clínica, por métodos de imagen o mediante análisis histopatológico, utilizando sistemas como Miller-Payne o Residual Cancer Burden [10-11-12].

Sin embargo, la evidencia sobre la relación entre RPC y SLE en Latinoamérica, y particularmente en Ecuador, es escasa. Contar con datos locales permitiría validar los beneficios de la QNA y optimizar los algoritmos terapéuticos en esta población. Por ello, el presente estudio tuvo como objetivo determinar la SLE a cinco años según la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante en pacientes con CMLA atendidas entre el 2010 y el 2014 en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA-Quito).

2. Métodos

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, SOLCA Quito, para el acceso y uso de la información del Registro Hospitalario de Tumores (RHT).

2.1 Diseño del estudio y entorno

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo basado en datos del RHT. Se incluyó a todas las pacientes diagnosticadas con CMLA (estadios clínicos IIB-IIIIC según la clasificación AJCC 2010) que recibieron tratamiento con QNA seguido de cirugía, atendidas en SOLCA Quito entre el 2010 y el 2014, con seguimiento completo de cinco años hasta el 31 de diciembre del 2019. Los datos se analizaron de forma anonimizada.

2.2 Materiales

Los datos fueron obtenidos del RHT, organizados en una matriz de Microsoft Excel® y posteriormente exportados al software estadístico IBM SPSS Statistics® versión 23.0 para su análisis.

2.3 Participantes

Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 25 años, de ambos sexos.
- Diagnóstico histopatológico de CMLA (estadios IIB-IIIIC, AJCC 2010).
- Pacientes tratadas con QNA seguida de cirugía.

Criterios de exclusión:

- Recidiva loco-regional o a distancia al momento del diagnóstico.
- Abandono de la QNA.
- Segundo tumor primario sincrónico o metacrónico.
- Progresión metastásica durante la neoadyuvancia.
- Historias clínicas con datos incompletos para las variables principales.

2.4 Variables

Se incluyeron variables demográficas (edad, sexo), clínicas (tamaño tumoral, compromiso ganglionar, estadio clínico inicial), histopatológicas (subtipo histológico, grado de diferenciación, marcadores biomoleculares, subtipo molecular), terapéuticas (esquema de QNA, tipo de cirugía) y de desenlace (respuesta patológica evaluada mediante el sistema de Miller y Payne, y SLE a cinco años).

2.5 Control de sesgos

La base de datos fue anonimizada según el *Reglamento para el Manejo de Información Confidencial en el Sistema Nacional de Salud*. Se excluyeron historias clínicas con datos incompletos, sin imputación de valores faltantes. La información se verificó mediante doble revisión independiente, contrastando registros de hospitalización y estadísticas institucionales.

2.6 Métodos estadísticos

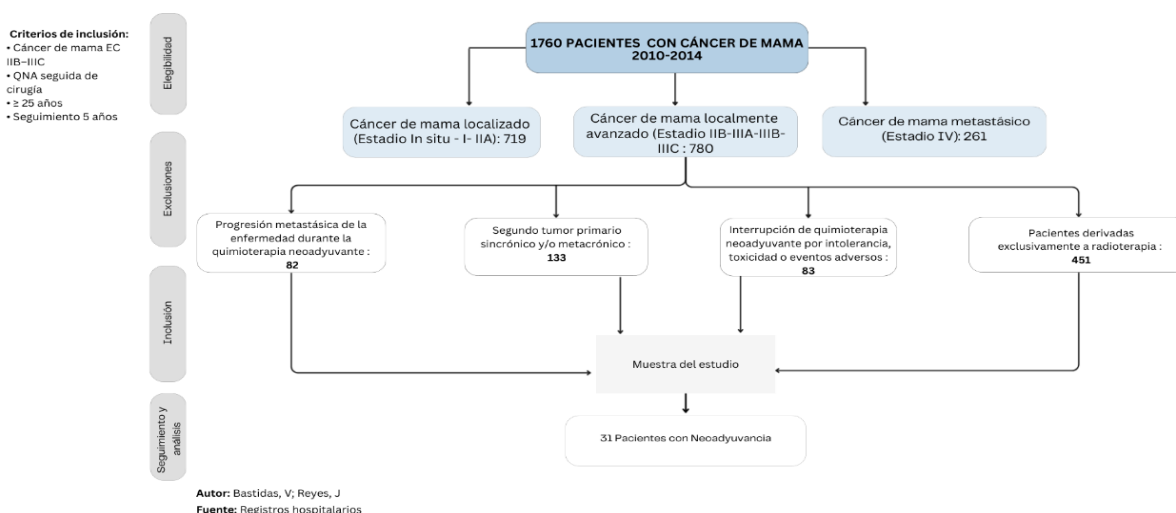
Se realizó un análisis descriptivo por medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. Para el análisis bivariado se empleó la prueba de Chi al cuadrado o exacta de Fisher según correspondiera, y se calcularon odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). La SLE se estimó mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre grupos se evaluaron con la prueba de *log-rank*. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

3. Resultados

3.1 Característica de los pacientes

Se incluyeron 31 pacientes con CMLA tratadas con QNA que cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1). Las pacientes presentaron una edad media de $52,5 \pm 13,5$. Se observó que predominaron los tumores voluminosos: T3 = 38,7 % y T4 = 29,0 %, mientras que el 32,3 % correspondió a T2. En consonancia, los estadios clínicos más frecuentes fueron IIIA (38,7 %), IIB (32,3 %) y IIIB (29,0 %). El compromiso ganglionar fue elevado: N1 en el 61,3 % y N2 en el 19,3 % de los casos. Histológicamente, casi la mitad de los tumores fueron grado II (moderadamente diferenciado) en 15 casos (48,4 %), seguidos de grado I (bien diferenciado) en 11 casos (35,5 %) y grado III (mal diferenciado) en 5 casos (16,1 %); el 93,5 % correspondió a carcinoma ductal infiltrante (Tabla 1).

Figura 1. Selección de pacientes.



En la evaluación inmunohistoquímica, el Ki-67 $\geq 14\%$ se observó en 80,6 % de las pacientes, los receptores de estrógeno y progesterona fueron positivos en 58,1 y 51,6 %, respectivamente, y la sobreexpresión HER2 apareció en el 9,7 %. Según la clasificación molecular, predominó el subtipo luminal B HER2- (35,5 %), seguido de triple negativo (32,3 %), luminal B/HER2+ (19,4 %) y luminal A (12,9 %).

En conjunto, estos hallazgos describen una cohorte con enfermedad localmente avanzada y alto riesgo biológico, caracterizada por gran carga tumoral y ganglionar, elevada proliferación tumoral (Ki-67) y predominio de subtipos agresivos, lo que sustenta la elección de QNA como manejo terapéutico inicial.

Tabla 1. Distribución según características tumorales. Pacientes con CMLA que recibieron tratamiento neoadyuvante. Hospital SOLCA Quito. 2010-2014 (n = 31)

Características de la lesión	n	%
Tamaño tumoral		
T2	10	32,3
T3	12	38,7
T4	9	29,0
Estadio clínico		
II B	10	32,3
III A	9	29,0
III B	12	38,7
Compromiso ganglionar		
No	6	19,4
N1	19	61,3
N2a	5	16,1
N2b	1	3,2
Grado histológico inicial		
Grado I (bien diferenciado)	11	35,5
Grado II (moderadamente diferenciado)	15	48,4
Grado III (mal diferenciado)	5	16,1
Biomarcadores		
Receptores de estrógenos	18/31	58,1
Receptores de progesterona	16/31	51,6
Receptores Ki-67	25/31	80,6
Receptores HER2/Neu	3/31	9,7
Subtipos moleculares		
Luminal A (KI-67 < 14%)	4	12,9
Luminal B HER2+ (KI-67 ≥ 14%)	6	19,4
Luminal B HER2- (KI-67 ≥ 14%)	11	35,5
Triple negativo	10	32,3
Clasificación histológica		
Carcinoma ductal	29	93,5
Carcinoma papilar	1	3,2
Otro (medular)	1	3,2
Total	31	100,0

Autor: Reyes, J; Bastidas, V
Fuente: Registros hospitalarios

3.2 Características de la muestra

Toda la muestra de pacientes con cáncer de mama fue de sexo femenino (n = 31; 100 %), con un promedio de edad de 52,5 años (DE: 13,5 años).

3.3 Características tumorales

El 38,7 % de los casos se encontraba en estadio clínico IIIA. En cuanto al compromiso ganglionar, predominó la categoría N1 (61,3 %) según la clasificación TNM (Tumor – Node - Metastasis). El 48,4 %

correspondió a lesiones de grado II (moderadamente diferenciadas) y el 93,5 % a carcinomas ductales. En el 80,6 % de los casos se identificaron marcadores Ki-67; el subtipo molecular más frecuente fue el luminal B HER2, presente en el 35,5 % de los casos (Tabla 1).

3.4 Distribución según terapia neoadyuvante

En relación con la QNA, el esquema más utilizado fue TAC x 6c (docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida) seis ciclos (96,8 %), seguido del esquema de quimioterapia TCH (docetaxel + carboplatino + trastuzumab) con limitaciones en la administración de trastuzumab por no estar en el esquema básico de medicamentos durante el periodo de estudio (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución según terapia neoadyuvante. Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento neoadyuvante. Hospital SOLCA Quito. 2010–2014 (n=31)

Esquema de quimioterapia neoadyuvante	n	%
TAC x 6c cada 21 días	30	96,8
TCH	1	3,2
Total	31	100,0

TAC: docetaxel – doxorrubicina- ciclofosfamida; TCH: docetaxel- carboplatino- trastuzumab

Autor: Reyes, J; Bastidas, V

Fuente: Registros hospitalarios

3.5 Evaluación preoperatoria y respuesta patológica completa

Al evaluar la relación entre las características tumorales y la RPC a la QNA, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Ninguna de las pacientes presentó tumores T3, compromiso ganglionar N2a o N2b, estadio clínico IIIA, grado histológico II, expresión de HER2 ni con los subtipos moleculares luminal A o luminal B HER2+ alcanzó RPC (G5 según la clasificación de Miller y Payne).

En los casos tratados con el esquema TAC (docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida) por seis ciclos y sometidos posteriormente a mastectomía radical modificada, la RPC fue del 13,3 %. Asimismo, ninguna paciente con biomarcadores positivos en la evaluación posoperatoria logró RPC. Entre los casos con recurrencia locorregional, solo un caso presentó RPC (9,1 %).

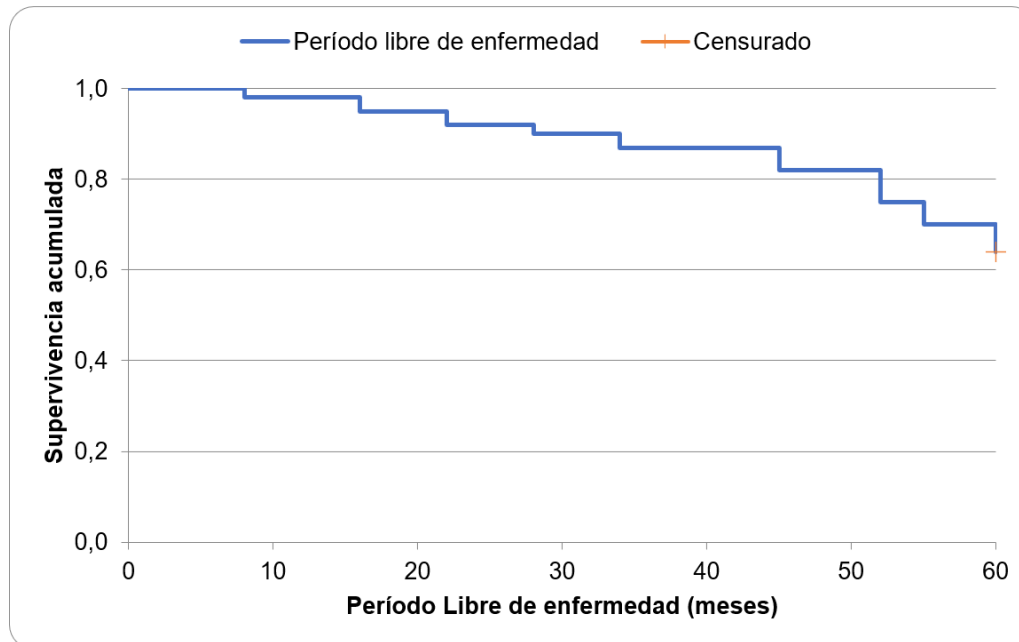
Estos hallazgos indican que, en esta cohorte, no se identificó una relación significativa entre las variables analizadas y la probabilidad de RPC.

3.6 Supervivencia libre de enfermedad

La mediana de SLE global fue de 51,7 meses (IC 95 %: 46,456,9). En las pacientes que alcanzaron RPC, la mediana de SLE fue de 58,3 meses (IC 95 %: 55,361,2), mientras que en aquellas sin RPC fue de 50,6 meses (IC 95 %: 44,756,6), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,566$).

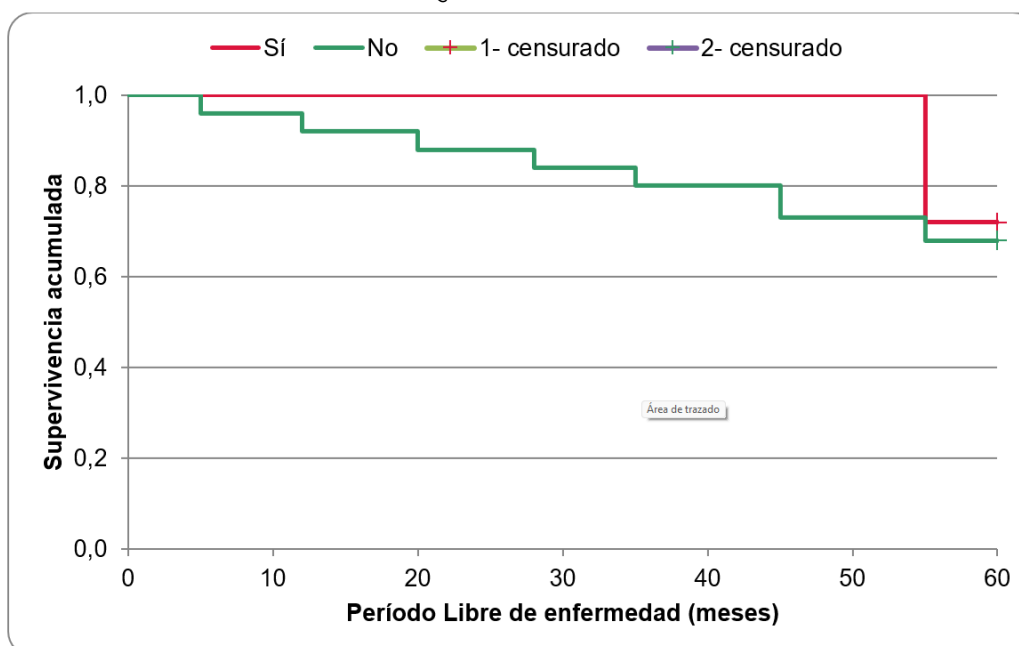
A los cinco años de seguimiento, la SLE global fue del 64,4 % (Figura 1). Aunque la diferencia entre los grupos no alcanzó significación estadística, se observa una tendencia favorable en las pacientes con RPC, lo que concuerda con reportes previos en la literatura (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad. Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento neoadyuvante. Hospital SOLCA Quito. 2010 – 2014 (n = 31)



Autor: Reyes, J; Bastidas, V
Fuente: Registros hospitalarios

Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad según respuesta patológica completa. Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento neoadyuvante. Hospital SOLCA Quito. 2010-2014



Autor: Reyes, J; Bastidas, V
Fuente: Registros hospitalarios

3.7 Análisis de supervivencia

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre las pacientes que presentaron RPC y aquellas que no ($p = 0,770$). La mediana de supervivencia fue de 120,2 meses (IC 95 %: 102,9-137,5) en las pacientes con respuesta completa, frente a 117,2 meses (IC 95 %: 96,3-138,1) en las que no la alcanzaron.

Como se muestra en la [Tabla 3](#), la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue similar entre las pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa (120,230 meses; IC 95%: 102,974–137,486) y aquellas que no la alcanzaron (117,173 meses; IC 95%: 96,255–138,091); la comparación de curvas mediante prueba de log-rank no evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,770$).

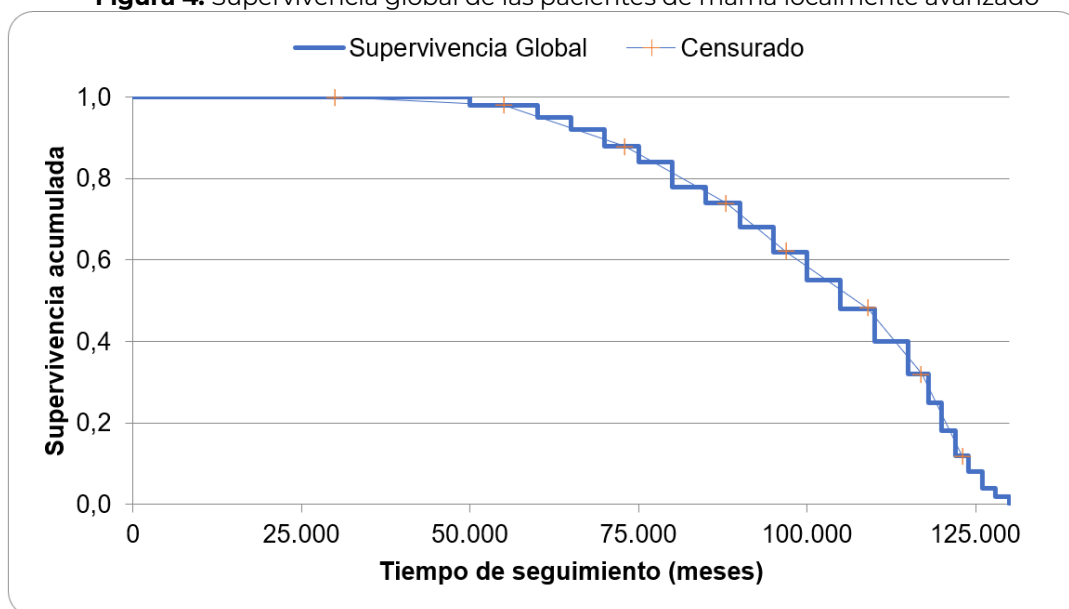
La [figura 4](#) muestra la función de supervivencia global (SG) estimada mediante el método de Kaplan–Meier para toda la cohorte ($n = 31$). La curva se mantiene elevada durante los primeros años de seguimiento y desciende de forma gradual hacia el final del periodo observado, patrón compatible con una mediana de SG cercana a 10 años. Este comportamiento es coherente con el análisis estratificado por respuesta patológica completa, en el que las medianas fueron de 120,2 meses (IC 95 %: 102,9–137,5) en quienes alcanzaron RPC y 117,2 meses (IC 95 %: 96,3–138,1) en quienes no, sin diferencias significativas entre curvas (log-rank $p = 0,770$); en conjunto, la figura resume una supervivencia prolongada de la serie sin efecto detectable de la RPC sobre la SG.

Tabla 3. Mediana de supervivencia. Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento neoadyuvante. Hospital SOLCA Quito. 2010 – 2014 ($n = 31$)

Respuesta patológica completa	Supervivencia según respuesta patológica completa (meses)			Log Rank
	Mediana	IC 95 %		
		Inferior	Superior	
Sí	120,230	102,974	137,486	<i>p</i> = 770
No	117,173	96,255	138,091	

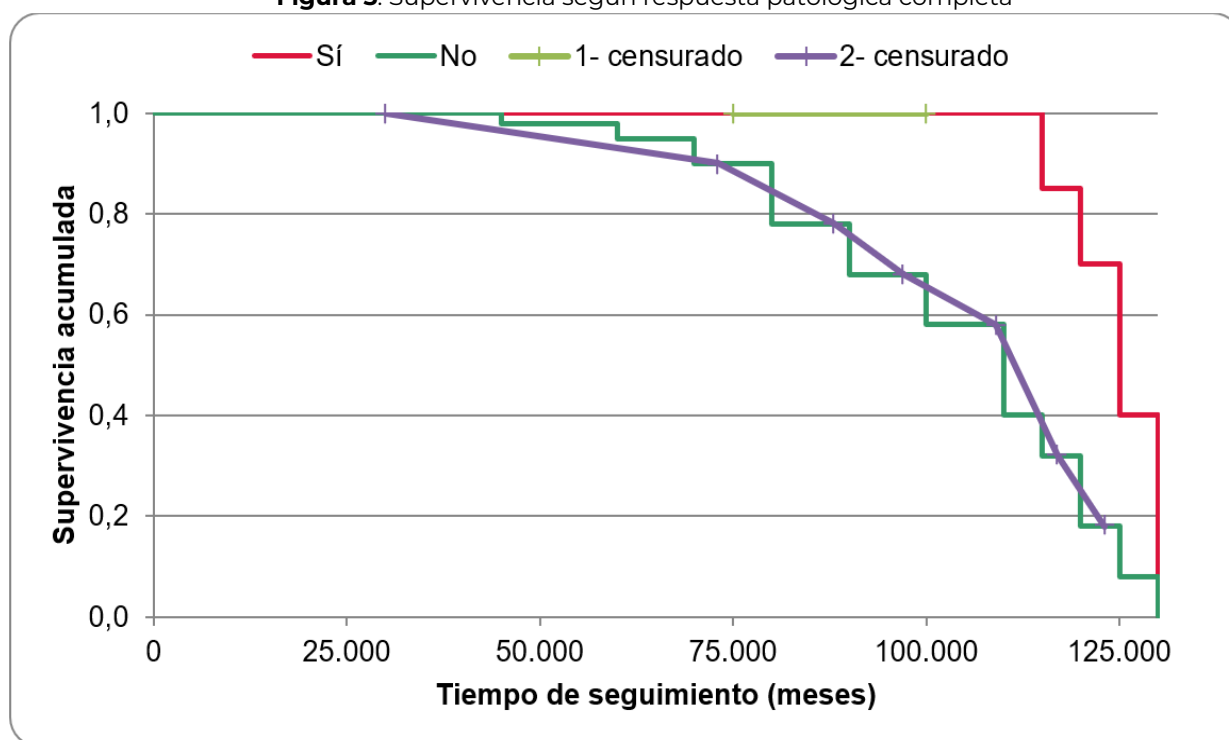
La [figura 5](#) presenta las curvas de Kaplan–Meier de supervivencia global estratificadas por respuesta patológica completa (RPC). La trayectoria del grupo con RPC se mantiene levemente por encima a lo largo del seguimiento, pero la separación entre curvas es limitada, y la comparación no demuestra diferencias estadísticamente significativas (log-rank $p = 0,770$). En concordancia con la [figura](#), las medianas estimadas fueron de 120,2 meses (IC 95 %: 102,9–137,5) en quienes alcanzaron RPC y 117,2 meses (IC 95 %: 96,3–138,1) en quienes no la lograron, lo que sugiere ausencia de un efecto detectable de la RPC sobre la SG en esta cohorte. Este resultado debe interpretarse considerando el tamaño muestral y la baja frecuencia de RPC (12,9 %), factores que pueden reducir el poder para identificar diferencias modestas entre grupos.

Figura 4. Supervivencia global de las pacientes de mama localmente avanzado



Autor: Reyes, J; Bastidas, V
Fuente: Registros hospitalarios

Figura 5. Supervivencia según respuesta patológica completa



Autor: Reyes, J; Bastidas, V
Fuente: Registros hospitalarios

4. Discusión

En esta investigación se analizó una serie de 31 casos de CMLA tratados con QNA, con enfoque en la SLE y la SG a cinco años. La población tuvo una edad promedio de 52,5 años; los tumores fueron principalmente T2 (32,3 %) y T3 (38,3 %), con estadio II B en el 32,3 % y compromiso ganglionar N1 en el 61,3 %. Histológicamente, predominaron los carcinomas ductales moderadamente diferenciados. En cuanto a los subtipos moleculares, se observó mayor frecuencia de luminal BHer2-con Ki-67 > 14 % (35,5 %) y triple negativo (32,3 %). No obstante, estos hallazgos no se asociaron con la respuesta a la quimioterapia, a diferencia de lo reportado por Tan et al. [13], quienes relacionaron dichos subtipos con mejor respuesta y mayor SLE.

El tamaño del tumor es un factor pronóstico importante y, por definición, para CMLA, todos tienen tumores de 5 cm o más. En esta serie de casos, el tamaño del tumor no se relacionó con la respuesta a la neoadyuvancia, lo que probablemente se deba al número reducido de casos. Al respecto, en el estudio de Dhanushkodi et al. [14] existe evidencia acerca de que las pacientes con tumores de mayor tamaño tienen una peor respuesta a la neoadyuvancia.

En un análisis conjunto internacional realizado por Cortazar et al. [15], se encontró que los pacientes que alcanzan una RPC presentan mejores resultados a largo plazo en comparación con quienes presentan tumor residual al momento de la cirugía. Sin embargo, con un número reducido de casos y solo un 12,9 % de respuesta completa a la neoadyuvancia, esta asociación no pudo establecerse en esta serie. No obstante, al analizar los desenlaces en esta cohorte, se observaron diferencias no estadísticamente significativas tanto en la SLE como en la SG según la respuesta a la neoadyuvancia.

En esta población se documentó una recurrencia locorregional del 35,5 % y una SLE a cinco años del 64,4 %, con una mediana global de 51,6 meses. Entre las pacientes que alcanzaron RPC, la mediana de SLE fue de 58,3 meses, sin diferencias estadísticamente significativas frente a quienes no la lograron ($p > 0,05$). Estos resultados son comparables con los de Ospino et al. [16], quienes reportaron una SLE a cinco años de 63,3 % en una serie de 171 casos en Colombia, con características de edad y estadio clínico semejantes a las de esta cohorte. En cuanto a la recurrencia locorregional, la tasa observada en este estudio se asemeja a la reportada por Trabulsi et al. [17], quienes describieron recurrencias del 34 % en pacientes tratadas en un centro de referencia en Arabia Saudita. Asimismo, la ausencia de diferencias significativas en la SLE según la respuesta patológica concuerda con lo señalado por Spring et al. [18], quienes, a pesar de demostrar una tendencia favorable en pacientes con respuesta completa, refieren que la magnitud del beneficio sigue siendo motivo de debate.

La RPC después de la QNA se reconoce como un indicador pronóstico clave en CMLA, ya que se asocia con mejores desenlaces a largo plazo. En esta investigación, solo el 12,9 % de las pacientes alcanzó RPC, lo cual limita la posibilidad de demostrar diferencias significativas en la supervivencia. Resultados similares fueron descritos por Dhanushkodi et al. [19], quienes también observaron bajas tasas de RPC en cohortes con enfermedad avanzada, mientras que Cortazar et al. [15], en un metaanálisis de gran escala (CTNeoBC), confirmaron que alcanzar RPC predice una mayor SLE y SG. De forma complementaria, Spring et al. [18] reportaron que, aunque la RPC se correlaciona con menor riesgo de recurrencia y muerte, la magnitud de este beneficio varía según el subtipo molecular, manteniéndose el debate sobre su valor pronóstico absoluto. En concordancia, Huang et al. [20] demostraron en un metaanálisis enfocado en cáncer de mama triple negativo (CMTN) que la RPC se asocia con hasta un 76 % menos de riesgo de progresión o muerte, lo que refuerza su valor como marcador de eficacia terapéutica. Así, aunque en esta cohorte no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, la evidencia internacional respalda que la RPC constituye un predictor robusto de mejor pronóstico, lo que subraya la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral en nuestra población para confirmar esta relación.

Respecto a la SG, en esta investigación se obtuvo un promedio de 120,2 meses, lo que es superior a los reportes de Trabulsi et al. [17], que, en una serie de 153 casos de CMLA, describen una supervivencia de 108 meses. Esto se explica porque se trataba de una población en la que predominaban las mujeres jóvenes (menores a 50 años), lo que se relacionó con peor respuesta a la neoadyuvancia y a la SG.

Estos resultados también concuerdan con los hallazgos de Spring et al. [19], que determinaron que la RPC a la neoadyuvancia se relaciona con mejores resultados en cuanto a la SLE y la SG en pacientes con CMLA. Para estos autores, la importancia pronóstica de la RPC después de la QNA sigue siendo algo controvertido. Si bien demuestra sensibilidad a los agentes recibidos en el entorno neoadyuvante, la verdadera prueba de la eficacia del tratamiento depende de su capacidad para predecir los resultados a largo plazo de recurrencia y muerte en dependencia de la clasificación inmunohistoquímica.

En consecuencia, Huang et al. [20] establecieron que lograr RPC se asoció con un 76 % menos de riesgo de progresión, recurrencia o muerte. Además, la asociación entre la RPC y la supervivencia fue consistente entre los entornos del ensayo clínico y del mundo real, y no se vio significativamente afectada por la variación en el subtipo molecular o el uso de quimioterapia adyuvante. Para los investigadores mencionados, los pacientes con CMTN en etapa temprana que tenían RCP tuvieron resultados a largo plazo sustancialmente mejores que aquellos que no la tenían.

En el análisis multivariado se identificó que la expresión de Ki-67 se relacionó con peor SLE. Esto concuerda con los reportes de Tan et al. [21], que indican que la expresión de Ki-67 antes o después del tratamiento es un factor que se relaciona con peor SLE, aunque no con la SG.

En relación con la expresión de Ki-67, múltiples estudios han demostrado su utilidad como marcador pronóstico y predictivo en cáncer de mama, al reflejar de manera directa la tasa de proliferación celular y correlacionarse con el riesgo de recurrencia y progresión tumoral. Este índice adquiere especial relevancia en la diferenciación entre los subtipos luminal A y luminal B, empleándose de forma habitual un punto de corte del 14 % para esta clasificación biológica, lo que permite orientar decisiones terapéuticas más individualizadas. Asimismo, la literatura ha señalado que el Ki-67 puede predecir la magnitud del beneficio obtenido con la quimioterapia, particularmente en tumores luminales tratados con esquemas que incluyen antraciclinas y taxanos; esto se constituye en un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con receptores hormonales positivos [22-23]. Sin embargo, pese a su valor clínico, persisten controversias respecto a la estandarización de su evaluación y al umbral óptimo para su interpretación, lo que resalta la necesidad de estudios prospectivos y consensos internacionales que fortalezcan su aplicabilidad como herramienta pronóstica y predictiva en la práctica clínica rutinaria.

El papel del Ki-67 como marcador dinámico ha suscitado interés, ya que las variaciones en su expresión podrían anticipar cambios en la tasa de crecimiento tumoral y, por tanto, ofrecer un valor pronóstico en pacientes que no alcanzan RPC. No obstante, su utilidad clínica continúa siendo motivo de controversia, dado que la mayoría de las evidencias provienen de estudios retrospectivos y carecen de una estandarización metodológica robusta. En particular, persiste el desacuerdo respecto al punto de corte más adecuado para definir alta proliferación, pues los valores utilizados han sido en gran medida arbitrarios y heterogéneos entre estudios. Además, la literatura se ha centrado principalmente en el análisis de Ki-67 en el contexto pretratamiento y postratamiento en escenarios neoadyuvantes, sin que hasta el momento exista consenso sobre su incorporación en la toma de decisiones terapéuticas posteriores a la cirugía [24]. Estos vacíos resaltan la necesidad de investigaciones prospectivas y de consensos internacionales que permitan validar su aplicación como herramienta pronóstica y predictiva en CMLA.

Los resultados de esta investigación apuntan a que la RPC después de la QNA en el CMLA pudiera asociarse con mejores resultados en cuanto a la SLE y SG; sin embargo, al tratarse de una muestra reducida de pacientes, en las que la RPC se alcanzó solo en cuatro casos, esta interpretación debe hacerse de forma cautelosa, pues en los análisis realizados no se evidenció ningún tipo de significación estadística, lo que constituye la principal limitación de este trabajo.

5. Conclusiones

Los hallazgos de esta investigación reafirman la importancia de la QNA en el manejo del CMLA, aunque ponen en evidencia la necesidad de fortalecer el conocimiento sobre su impacto real en nuestra población. A pesar de que no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según la respuesta patológica, se observa una tendencia que respalda el valor pronóstico de la respuesta completa y del índice de proliferación tumoral. En este sentido, consideramos que el Ki-67, aunque aún no consolidado como marcador estándar en la práctica clínica, merece una atención prioritaria como herramienta complementaria en la estratificación pronóstica y la toma de decisiones terapéuticas. Asimismo, la baja frecuencia de respuestas completas obtenidas en esta cohorte refleja la necesidad de optimizar los esquemas de tratamiento y de explorar alternativas terapéuticas más efectivas en subtipos de alto riesgo, como los tumores luminales B y triple negativo. Desde la perspectiva de los autores, resulta imprescindible impulsar estudios multicéntricos con mayor número de pacientes y un seguimiento prolongado, que permitan no solo confirmar estas observaciones, sino también aportar evidencia sólida para adaptar y mejorar los protocolos de tratamiento en el contexto local y regional.

Los resultados deben interpretarse con cautela debido al tamaño reducido de la muestra, al carácter retrospectivo del diseño y a la ausencia de análisis estratificados por subtipo molecular, lo que limita la generalización de los hallazgos y refuerza la necesidad de investigaciones con mayor poder estadístico.

6. Abreviaturas

CEISH: Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos

CMLA: cáncer de mama localmente avanzado

CMTN: cáncer de mama triple negativo

HER2: factor de crecimiento epidérmico humano

TNM: Tumor, Node, Metastasis (Tumor , ganglios, metástasis).

OR: odds ratios

QNA: quimioterapia neoadyuvante

RHT: Registro Hospitalario de Tumores

RPC: respuesta patológica completa

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

7. Información administrativa

7.1 Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de las Instituciones que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

7.2 Contribuciones de los autores

Reyes, J: conceptualización, validación, visualización, metodología, gestión de proyectos, metodología, redacción: revisión y edición.

Bastidas, V: visualización, redacción borrador original, revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

7.3 Financiamiento

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación.

Los autores realizaron el financiamiento de los gastos incurridos en la presente investigación.

7.4 Declaraciones

7.4.1 Aprobación del Comité de ética

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de SOLCA Quito, código 059-2021-MSP-VGVS.

7.4.2 Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

8. Referencias

1. Globocan. Latin America and the Caribbean [Internet]. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/904-latin-america-and-the-caribbean-fact-sheets.pdf>
2. Cueva P, Tarupi W, Caballero H. Cancer incidence and mortality in Quito: information to monitor cancer control policies. *Colombia Médica*. 2022;53(1):e2024929. <https://doi.org/10.25100/cm.v53i1.4929>
3. Britt KL, Cuzick J, Phillips K-A. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(8):417-36. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>
4. Wang M, Hou L, Chen M, Zhou Y, Liang Y, Wang S, et al. Neoadjuvant chemotherapy creates surgery opportunities for inoperable locally advanced breast cancer. *Sci Rep*. 2017;7:44673. <https://doi.org/10.1038/srep44673>
5. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:9-29. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2
6. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438-451. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>
7. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughy JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(4):2111-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09480-9>
8. D'Ottavio V, Díaz PJ, Cardozo V. Respuesta clínica y patológica tras el tratamiento sistémico neoadyuvante según los diferentes fenotipos moleculares y factores pronósticos en el cáncer de mama. *Rev. argent. mastología*. 2018;37(136):91-105. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v37_n136/06.pdf
9. Lozano-Rodríguez CA, Rodríguez-Matías VA, Real-Cotto JJ, Jaramillo-Feijoo LE. Cáncer de mama y su respuesta al tratamiento neoadyuvante según subtipo molecular. *J Health Med Sci*. 2020;6(1):21-27. Disponible en: <https://revistas.uta.cl/pdf/80/johamsc-61-21-27-2020-web03-04.pdf>
10. Waldrep AR, Avery EJ, Rose FF Jr, Midathada MV, Tilford JA, Kolberg HC, et al. Breast cancer subtype influences the accuracy of predicting pathologic response by imaging and clinical breast exam after neoadjuvant chemotherapy. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5389-5396. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11114>. Disponible en: <https://ar.iijournals.org/content/36/10/5389.full>
11. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):505-523. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.009>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4044615/>
12. Semiglazov V. RECIST for response (clinical and imaging) in neoadjuvant clinical trials in operable breast cancer. *JNCI Monogr*. 2015;2015(51):21-23. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgv021>
13. Tan QX, Qin QH, Yang WP, Mo QG, Wei CY. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6862-6870. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-3055-9>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230098/>
14. Dhanushkodi M, Sridevi V, Shanta V, Rama R, Swaminathan R, Selvaluxmy G, et al. Locally advanced breast cancer (LABC): real-world outcome of patients from Cancer Institute, Chennai. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:767-781. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00448>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8457812/>
15. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8)
16. Ospino R, Cendales R, Cifuentes J, Sánchez Z, Galvis J, Bobadilla I. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con radioterapia posterior a mastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colomb Cancerol*. 2010;14(4):210-224. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(10\)70084-6](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(10)70084-6). Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/438/292>
17. Trabulsi NH, Shabkah AA, Ujaimi R, Iskanderani O, Kadi MS, Aljabri N, et al. Locally advanced breast cancer: treatment patterns and predictors of survival in a Saudi tertiary center. *Cureus*. 2021;13(6):e15896. <https://doi.org/10.7759/cureus.15896>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8269977/>
18. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838-48. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3492>

19. Dhanushkodi M, Sridevi V, Shanta V, Rama R, Swaminathan R, Selvaluxmy G, et al. Locally advanced breast cancer (LABC): real-world outcome of patients from Cancer Institute, Chennai. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:767–781. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00448>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8457812/>
20. Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortes J, Ramsey SD, et al. Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res*. 2020;80(24):5427–34. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1792>
21. Tan QX, Qin QH, Yang WP, Mo QG, Wei CY. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6862–6870. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230098/>
22. Sueta A, Yamamoto Y, Hayashi M, Yamamoto S, Inao T, Ibusuki M, et al. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; is it equally useful across tumor subtypes? *Surgery*. 2014;155(5):927–35. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.01.009>
23. Shohdy KS, Almeldin DS, Fekry MA, Ismail MA, AboElmaaref NA, ElSadany EG, et al. Pathological responses and survival outcomes in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A single-institute experience. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2021;33(1):39. <https://doi.org/10.1186/s43046-021-00096-y>
24. Montagna E, Bagnardi V, Viale G, Rotmensz N, Sporchia A, Cancelli G, et al. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(2):307–13. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl528>