



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLOGICA

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA
EN ESTADIO TEMPRANO SEGÚN LA INFILTRACIÓN TUMORAL POR LINFOCITOS (TILS)
EN PACIENTES SOMETIDAS A MASTECTOMÍA RADICAL EN EL HOSPITAL CAYETANO
HEREDIA DE JUNIO 2019 A JUNIO 2021”**

Nombre del Autor: ALEJANDRO LEON GARRIDO LECCA

Nombre del Asesor: OLIVER RUA FERNANDEZ

LIMA – PERÚ

2019

1.- RESUMEN

Introducción:

El cáncer de mama representa el 11.6% de todos los cánceres a nivel mundial y es el primer cáncer en las mujeres en todo el mundo, con una edad media de 64 años, lo que denota la importancia de esta neoplasia en el ámbito mundial.

En el Perú, es el segundo cáncer más frecuente en la población femenina, encontrándose 5 000 casos nuevos por año, y falleciendo 4 mujeres diariamente por esta entidad, siendo en la región de Lima, el cáncer más frecuente en mujeres. Cada vez se logra diagnosticar en etapas más tempranas, pero aun nuestro sistema de prevención no es el adecuado, persistiendo aun los casos en estadios avanzados, conllevando a la muerte de estos pacientes.

Objetivo:

Determinar la respuesta al tratamiento en los diferentes subtipos de cáncer de mama en estadios tempranos según la infiltración tumoral por linfocitos (TILs) en pacientes sometidas a mastectomía radical en el hospital Cayetano Heredia de junio 2019 a junio 2021.

Material y método:

Estudio prospectivo y descriptivo. La población son los pacientes con diagnóstico cáncer de mama temprano realizado en el Hospital Cayetano Heredia, que serán sometidos a mastectomía radical, en donde en la pieza operatoria se evaluará la presencia de TIL, y se seguirán en el tiempo con evaluación inicial, clínica mensual y tomográfica trimestral hasta los 6 meses para ver el impacto en pronóstico según los TILS en estos pacientes con cáncer de mama temprano.

Palabras clave: Cáncer de mama temprano, TILs

2.- INTRODUCCION

El cáncer de mama representa el 11.6% de todos los cánceres a nivel mundial y es el primer cáncer en las mujeres en todo el mundo, con una edad media de 64 años, lo que denota la importancia de esta neoplasia en el ámbito mundial.

En el Perú, es el segundo cáncer más frecuente en la población femenina, encontrándose 5 000 casos nuevos por año, y falleciendo 4 mujeres diariamente por esta entidad, siendo en la región de Lima, el cáncer más frecuente en mujeres. Cada vez se logra diagnosticar en etapas más tempranas, pero aun nuestro sistema de prevención no es el adecuado, persistiendo aun los casos en estadios avanzados, conllevando a la muerte de estos pacientes. (1)

Los factores de riesgo son muchos, la gran mayoría relacionados a la larga exposición a hormonas, pero una vez diagnosticado el cáncer, aparte de la estadificación, solo unos pocos marcadores moleculares, son factores de pronóstico confiables, como el receptor de hormonal y la expresión del HER2, para estimar la posibilidad de recuperación o recaída de la enfermedad. Nuevos biomarcadores de riesgo y pronóstico son por lo tanto necesarios para guiar y mejorar las terapias hacia un éxito clínico, pero aun no cuentan con gran peso científico. (2)

El enfoque para identificar nuevos biomarcadores de pronóstico es complejo, ya que debe mirar el escenario compuesto de progresión tumoral y todos sus determinantes, como la interacción entre células cancerosas y el microambiente inmune. Desde que Virchow (1863) y Paget (1889) señalaron una conexión entre la inflamación crónica y el desarrollo del cáncer, la importancia de la inmunidad para la proliferación de células cancerosas ha ganado más y más peso. Hoy es posible controlar el microambiente inmunológico del tumor observando la infiltración tumoral de linfocitos (TILs), que controlan la homeostasis tisular y la activación de innata y adaptativa de las células inmunes. (3)

Los TILs son ampliamente considerados como un indicador clave de la interacción inmune entre huésped y el tumoral, y biomarcadores predictivos potencialmente efectivos de inmunogenicidad del cáncer, dando como marcador para respuesta a la inmunoterapia y otros tratamientos antitumorales.

Los infiltrados se han observado durante mucho tiempo en el cáncer de mama, solo que los ensayos clínicos recientes, han demostrado la naturaleza inmunogénica y el papel potencial de la inmunosupervisión del huésped para influir en la progresión tumoral y respuestas de tratamiento. Los infiltrados de células B parecen jugar un papel menor en el tumor mamario, donde las células CD20 + se detectan esporádicamente. Por el contrario, los macrófagos y las células T dentro del tumor de mama, como TIL, así como en el estroma circundante, como linfocitos infiltrantes de tumores estromales (STIL). Sin embargo, la función real del linfocito infiltrante tumoral (TILs) aún se debaten, y varios estudios informan resultados discrepantes. (4)

Se piensa que los TIL desempeñan papeles duales en el cáncer, al suprimir o ayudar a la respuesta inmune; su impacto en el pronóstico se complica aún más por los subtipos moleculares y la variabilidad del sistema inmunitario.

Por un lado, los subconjuntos de TIL "supresor" (por ejemplo, FoxP3 +, CD4 +) pueden albergar actividad inmunosupresora, promover la invasión tumoral y restringir la

efectividad de las estrategias inmunoterapéuticas; Por otro lado, los TIL "efectores" (p. ej., CD3 +, CD8 +) tienen actividad antitumoral y antiproliferativa, y se ha encontrado que están asociados con una mejor respuesta patológica y mejor resultado clínico a la inmunoterapia. Estos subtipos y variedad de TILs, harán que posteriormente se lleve a un análisis molecular más minucioso de ellos para determinar su función supresora o efectora y con ello, la posibilidad de un blanco terapéutico. (5,6,7,8)

Actualmente, de forma práctica los cánceres de mama se clasifican en subtipos intrínsecos: Luminal A, Luminal B, Luminal B Her 2 like, Her 2 enriquecido y el triple negativo.

Esta clasificación del cáncer de mama es importante para la selección de terapias blanco. En el cáncer de mama con TIL prominentes se designa como predominio de linfocitos en cáncer de mama (LPBC); actualmente la densidad de linfocitos o las células plasmáticas deben ser mayores de 50-60% para ser llamadas LPBC. Recientemente, el Grupo de Trabajo International TILs 2014 recomienda informar el porcentaje de linfocitos estromales seleccionando áreas con la densidad promedio de linfocitos estromales. Sin embargo, la heterogeneidad significativa de la distribución de linfocitos parece ser un obstáculo importante para esta definición. (8,9,10)

Los linfocitos infiltrantes de tumor se observan con mayor frecuencia en niveles más altos en tumores triple negativos y HER2 positivos en comparación con el receptor de estrógeno positivo, mama HER2-negativa cáncer. Esto indica que TNBC y HER2-positivo los subtipos son más inmunogénicos, y por razones aún por ser completamente dilucidado son capaces de generar células T más robustas contra el cáncer respuestas. Últimamente la importancia clínica de la presencia de TILs ha sido reportado, con asociaciones con pronóstico mejorado y tasas de respuesta más altas a la terapia neoadyuvante como veremos los dos siguientes estudios.

En un estudio inglés se determinó que un 47.7% de las mujeres que habían sido sometidas a quimioterapia neoadyuvante presentaban niveles elevados de linfocitos infiltrantes, especialmente las que tenían respuesta patológica completa. Se vio que por cada aumento del 10% en los linfocitos infiltrantes, había mejor respuesta patológica.

En otro estudio, se encontraron respuestas similares entre la presencia de linfocitos infiltrantes y la respuesta patológica al platino, en donde se estudiaron 588 piezas quirúrgicas de cáncer de mama HER2 y triple negativo, encontrando un 24.7% de niveles elevados de linfocitos infiltrantes en estos pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con platino. Las pacientes con cáncer de mama her2 fueron tratadas con el esquema clásico de antraciclinas y taxanos, así como terapia anti her2 con trastuzumab y lapatinib, con un porcentaje que recibió platino, en cambio las mujeres con cáncer de mama triple negativo se les adición a la dupla clásica de antraciclinas y taxanos, un antiangiogénico: Bevacizumab, también la mitad recibió platino en su esquema de quimioterapia. Cuando procedieron a analizar los especímenes de la muestra quirúrgica, encontraron que el 60.3% de los pacientes tenían niveles altos de linfocitos infiltrantes y estas mostraron respuesta patológica completa y un 35.8% de las pacientes que presentaron niveles bajos de linfocitos infiltrantes también mostraron respuestas patológicas completas, por lo que queda en debate la relación entre estos dos parámetros. (11,12,13,19,20)

Los TILs parecen tener un efecto en la respuesta patológica, sobre todo en los pacientes que recibieron platino en su esquema de quimioterapia neoadyuvante. En las mujeres que recibieron platino, el 75% que tenía altos niveles y el 38% que tenían niveles reducidos, ambos presentaron respuesta patológica completa. (19)

En los pacientes con cáncer de mama triple negativo, al ser tratados con platino, el 76% con altos niveles del TILs y el 52.2% que tenían niveles reducidos, presentaron respuesta patológica completa., en cambio en las pacientes con cáncer de mama HER2, cuando solo el 22.9% presento respuesta patológica completa, al tener niveles reducidos de TILs. (19)

Como podemos apreciar la gama de estudios en neoadyuvancia de cáncer de mama, pero no hay estudios prospectivos en nuestra población que nos hable de su impacto como marcador de pronóstico ni de su frecuencia según los subtipos moleculares de cáncer de mama, en pacientes con quimioterapia adyuvancia, lo cual le da la importancia a nuestra investigación para poder considerar en nuestras patologías del día a día, a la presencia de TILs como nuevo estándar.

3.- OBJETIVOS

Generales:

- Determinar la respuesta al tratamiento en los diferentes subtipos de cáncer de mama en estadios tempranos según la infiltración tumoral por linfocitos (TILs) en pacientes sometidas a mastectomía radical en el hospital Cayetano Heredia de junio 2019 a junio 2021.

Específicos:

- Determinar la frecuencia de los subtipos de cáncer de mama temprano en nuestra población.
- Determinar la presencia o no de infiltración tumoral en los diferentes subtipos de cáncer de mama temprano.
- Determinar el porcentaje de infiltración tumoral en los diferentes subtipos de cáncer de mama temprano.
- Determinar la respuesta al tratamiento en términos de criterios RECIST 1.1 en los diferentes subtipos de cáncer de mama temprano según la presencia o no de infiltración tumoral de linfocitos.
- Determinar la respuesta al tratamiento en términos de criterios RECIST 1.1 en los diferentes subtipos de cáncer de mama temprano según el porcentaje de infiltración tumoral de linfocitos.

4.- MATERIAL Y METODOS

- **Diseño del estudio**

Es un estudio observacional porque se basa en la observación de la presencia o ausencia de TILs en la muestra patológica limitándonos a medir su presencia en porcentaje (en las muestras positivas) según los subtipos moleculares de cáncer de mama.

Es prospectivo debido a que la información se recolectará de acuerdo a los fines específicos de investigación después de la planificación de la misma y no en base a información obtenida anteriormente, siendo seguidos en el tiempo para evaluar pronóstico según este probable biomarcador.

- **Población**

La población estará constituida por las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano que han sido intervenidos de mastectomía radical en el Hospital Cayetano Heredia que llevarán quimioterapia adyuvante después de la cirugía en el periodo 2019-2021.

Criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 18 años y menores de 70 años.
- Operadas de mastectomía radical en el periodo del 2019 a 2021.
- Diagnóstico prequirúrgico de cáncer de mama temprano (EC I y IIA según AJCC 8° ed.) en el Hospital Cayetano Heredia en el periodo 2019-2021.

Criterios de exclusión:

- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Neutropenia <1500 segmentados/mm³.
- Uso de corticoterapia.
- Diagnóstico actual de algún proceso infeccioso.
- Antecedentes de enfermedades reumatológicas.
- Hospitalizados 30 días antes de la admisión.
- Uso de quimioterapia neoadyuvante (Antes de la cirugía)

- **Muestra**

La muestra está constituida por toda la población que cumpla los criterios de inclusión y exclusión del servicio de cirugía oncológica del Hospital Cayetano Heredia durante el período junio 2019 - junio 2021.

- **Definición operacional de variables**

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Instrumento de medición
TILS (Dependiente)	Porcentaje linfocitos intratumorales en la pieza operatoria	Cuantitativa	Intervalo	Alta expresión: >50% Baja expresión: <50%	Reporte de anatomía patológica de la pieza operatoria.
TILS (Dependiente)	Presencia o ausencia linfocitos	Cualitativa	Dicotomica	Presente o Ausente	Reporte de anatomía

	intratumorales en la pieza operatoria				patológica de la pieza operatoria.
Tasa de Respuesta Objetiva (Independiente) 6 meses	Evaluación de la respuesta al tratamiento según criterios RECIST 1.1.	Cualitativa	Nominal	Respuesta Completa Respuesta Parcial Enfermedad Estable Progresión de Enfermedad	Informe tomográfico comparativo del diagnóstico, a los 3 y a los 6 cursos post quimioterapia.
Edad (Covariable)	Cantidad de años cumplidos.	Cuantitativa	Intervalo	>18 a 40 años >40 a 65 años >65 años	Registro en historia clínica
Subtipo molecular (Covariable)	Clasificación molecular del cáncer de mama.	Cualitativa	Nominal	Luminal A Luminal B Luminal B Her 2+ Her 2 puro Triple negativo	Registro en historia clínica del informe anatómico-patológico.

- **Procedimientos y técnicas**

La investigación se realizará en el servicio de Oncología del Hospital Nacional Cayetano Heredia de la jurisdicción del distrito de San Martín de Porres – Lima.

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años y menores de 70 años, que ingresen para ser intervenidos de cirugía radical de mama con diagnóstico de cáncer de mama temprano, desde 1 de junio 2019 a 1 de junio 2021.

Se recolectarán los datos al momento del ingreso, registrando los datos clínico-epidemiológicos, los hallazgos patológicos encontrados en la pieza operatoria, así como la inmunohistoquímica y la presencia de TILs, serán descritos por el médico especialista en patología, lo cual se realizará por un convenio con una institución privada (Laboratorios ROCHE) y los pacientes firmarán el consentimiento informado antes de su operación.

Luego se realizará el estadiaje con tomografías de tórax, abdomen y pelvis con contraste (al diagnóstico) y su programación de Quimioterapia según evaluación antropométrica para cálculo de la SC y dosis equivalentes con seguimiento tomográfico posterior a los 3 y 6 cursos de quimioterapia, lo cual es parte del protocolo para evaluación de este tipo de pacientes.

Recolección y procesamiento de datos: Los datos de los pacientes se extraerán en función al diseño de una base de datos elaborada en Excel, que reúna los siguientes datos:

- Datos clínicos: edad.
- Datos del diagnóstico:
 - Fecha de diagnóstico

- Subtipo molecular
- Estadio clínico
- TILs
- Datos del tratamiento y respuesta:
 - Quimioterapia adyuvante:
 - Tipo de Respuesta (RECIST 1.1) a los 3 meses
 - Tipo de Respuesta (RECIST 1.1) a los 6 meses

Los pacientes serán evaluados y recogidos sus datos en no más de 24 horas de su ingreso al hospital, durante la estadía en el hospital se hará un seguimiento hasta los 30 días desde la admisión para el resultado de patología, posterior a ello tendrán su control al 3er y 6 meses de tratamiento adyuvante a recibir, para de esa forma definir pronóstico.

- **Aspectos éticos del estudio**

Se realizará un modelo de consentimiento informado, explicando a los pacientes y/o familiar responsable los objetivos del estudio y la relevancia. Al tratarse de un estudio descriptivo y de valoración clínica, no supone riesgo para el paciente. Sin embargo, por ser un estudio prospectivo y evaluar pronóstico, además de solicitar una prueba que no es parte del protocolo habitual de patología, se debe contar con el consentimiento informado del paciente a incluir. Se presentará el protocolo al Comité de Ética de Universidad Cayetano Heredia.

Se presentará el proyecto de investigación para su revisión y aprobación a la Oficina de Post-Grado de la UPCH y luego a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Cayetano Heredia. Luego se recolectarán los datos para análisis y elaboración del informe final, el cuál será presentado para revisión, aprobación y posterior publicación y difusión

- **Plan de análisis**

Los datos serán introducidos inicialmente en el programa estadístico Microsoft Excel y la información obtenida se utilizará para el análisis estadístico a través del programa SPSS versión 20.0 para Windows, presentándose los resultados en forma de tablas y gráficos.

Posteriormente, los datos se codificarán y clasificarán en grupos de acuerdo a las variables en estudio, para proceder al cruce de información que nos dará los resultados. Se utilizará el análisis univariado para describir las variables, utilizando medias, medianas, porcentajes, intervalos, distribución de frecuencias e intervalos de confianza al 95%.

Las diferencias de las medidas categóricas se informarán como valor de p. El nivel de significancia estadística utilizado fue de $p < 0,05$. Se usarán las pruebas estadísticas de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según la asociación de variables a usar.

5.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012, Volumen 5. Lima 2016.
2. Manoharan, S. & Pugalendhi. (2010). P. Breast Cancer: An Overview. *Journal Of Cell & Tissue Research*. 10(3), 2423-2432.
3. Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruneri, G. et al, The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26:259–271
4. Pruneri, G., Vingiani, A., Bagnardi, V., Rotmensz, N., De Rose, A., Palazzo, A. et al, Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27:249–256
5. Hansen, M.H., Nielsen, H.V., Ditzel, H.J. Translocation of an intracellular antigen to the surface of medullary breast cancer cells early in apoptosis allows for an antigen-driven antibody response elicited by tumor-infiltrating B cells. *J Immunol*. 2002;169:2701–2711
6. Miyan, M., Schmidt-Mende, J., Kiessling, Poschke, I., de Boniface, J. Differential tumor infiltration by T-cells characterizes intrinsic molecular subtypes in breast cancer. *J Transl Med*. 2016;14:227
7. Andre, F., Dieci, M.V., Dubsy, P., Sotiriou, C., Curigliano, G., Denkert, C. et al, Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:28–33
8. Loi, S., Sirtaine, N., Piette, F., Salgado, R., Viale, G., Van Eenoo, F. et al, Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a Phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*. 2013;31:860–867
9. Liu, S., Lachapelle, J., Leung, S., Gao, D., Foulkes, W.D., Nielsen, T.O. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basallike breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R48
10. Mahmoud, S.M., Paish, E.C., Powe, D.G., Macmillan, R.D., Grainge, M.J., Lee, A.H. et al, Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1949–1955
11. Bense, R.D., Sotiriou, C., Piccart-Gebhart, M.J., Haanen, J.B., van Vugt, M.A., de Vries, E.G. et al, Relevance of tumor-infiltrating immune cell composition and functionality for disease outcome in breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2017;109
12. Gu-Trantien, C., Loi, S., Garaud, S., Equeter, C., Libin, M., de Wind, A. et al, CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest*. 2013 Jul;123:2873–2892
13. Baxevanis, C.N., Dedoussis, G.V.Z., Papadopoulos, N.G., Missitzis, I., Stathopoulos, G.P., Papamichail, M. Tumor specific cytolysis by tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Cancer*. 1994;74
14. Whiteside, T.L., Miescher, S., Hurlimann, J., Moretta, L., von Flidner, V. Clonal analysis and in situ characterization of lymphocytes infiltrating human breast carcinomas. *Cancer Immunol Immunother*. 1986;23:169–178

15. Coventry, B.J., Weightman, M.J., Bradley, J., Skinner, J.M. Immune profiling in human breast cancer using high-sensitivity detection and analysis techniques. *J R Soc Med Open*. 2015;6:1–1
16. Ali, H.R., Provenzano, E., Dawson, S.J., Blows, F.M., Liu, B., Shah, M. et al, Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *Ann Oncol*. 2014;25:1536–1543
17. Perez, E.A., Ballman, K.V., Tenner, K.S., Thompson, E.A., Badve, S.S., Bailey, H. et al, Association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 adjuvant trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer. *JAMA Oncol*. 2015;2:56–64
18. Denkert, C., Loibl, S., Noske, A., Roller, M., Müller, B.M., Komor, M. et al, Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:105–113
19. Denkert, C., von Minckwitz, G., Brase, J.C., Sinn, B.V., Gade, S., Kronenwett, R. et al, Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*. 2015;33:983–991
20. West, N.R., Milne, K., Truong, P.T., Macpherson, N., Nelson, B.H., Watson, P.H. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R126

6.- PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El estudio será financiado con recursos propios del investigador y la evaluación de los TILs se hará por convenio del Servicio de patología y laboratorio ROCHE.

Se requerirá el siguiente presupuesto:

BIENES:	
- Material de escritorio	S/. 300.00
- Material de cómputo	S/. 5 000.00
- Material fotográfico	S/. 2 000.00
SERVICIOS:	
- Asesoría estadística	S/. 300.00
- Fotocopias, anillados, empastados	S/. 500.00
. Movilidad y alimentación de investigador	S/. 5 000.00
TOTAL	S/. 13 100.00

De la siguiente forma se lleva a cabo el cronograma de actividades:

ACTIVIDADES	04/19	05/19	06/19 a 12/21	01/22	02/22
Revisión bibliográfica	■				
Elaboración del proyecto		■			
Presentación del proyecto		■			
Recolección de datos			■		
Análisis de datos			■		
Elaboración del informe				■	
Presentación del informe				■	
Publicación del informe					■

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL ESTUDIO:

Respuesta al tratamiento en los diferentes subtipos de cáncer de mama en estadio temprano según la infiltración tumoral por linfocitos (TILs) en pacientes evaluadas en el Hospital Cayetano Heredia de junio 2019 a junio 2021.

DATOS A RECOLECTAR:

Nombre: _____

Edad: _____

Diagnostico: _____

- **Fecha de diagnóstico:** _____
- **Subtipo molecular:** _____
- **Estadio Clínico:** _____
- **TILs:** _____

Datos del tratamiento y respuesta:

- **Quimioterapia adyuvante:** _____
- **Tipo de Respuesta (RECIST 1.1) a los 3 meses:** _____
- **Tipo de Respuesta (RECIST 1.1) a los 6 meses:** _____