

República Dominicana
Universidad Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter
Residencia de Oncología Médica

PREVALENCIA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES TRIPLE
NEGATIVO TRATADAS CON NEOADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR
HERIBERTO PIETER, 2017-2021



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:
ONCOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dra. Yvelisse Carbonell

Asesores:

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Dra. Evelyn Ruiz (Asesor Clínico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante dela misma.

Distrito Nacional: 2023

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción.....	10
I.1. Antecedentes.....	12
1.2. Justificación.....	14
II. Planteamiento del Problema	16
III. Objetivos.....	18
III.1. General.....	18
III.2. Específicos.....	18
IV. Marco Teórico.....	19
IV.1. Cáncer de mama.....	19
IV. 2. Factores de riesgo del cáncer de mama ...	20
IV. 2.2.1. Edad	21
IV. 2.2. Antecedentes previos de cáncer de mama ...	21
IV. 2.3. Antecedentes familiares de cáncer de mama ...	21
IV. 2.4. Mutación génica del cáncer de mama	21
IV. 2.5 Ciertos cambios benignos de la mama ...	22
IV. 2.6. Tejido mamario denso, visto en una mamografía ...	22
IV. 2.7. Edad de la primera regla, primer embarazo y menopausia ...	22
IV. 2.8. Aniconceptivos orales o terapia hormonal	22
IV. 2.9. Dieta y obesidad.....	22
IV. 2.10. Estilo de vida.....	23
IV. 2.11. Exposición a radiación.....	23
IV. 3. Tipos de cáncer de mama.....	23
IV. 3.1. Tipo de tejido.....	24
IV. 3.2. Grado de diseminación.....	24
IV. 3.2.1. EL cáncer de mama se puede clasificar como	24
IV. 3.3. Receptores tumorales.....	27
IV. 3.4 Otras características.....	28

IV. 4. Síntomas del cáncer de mama.....	28
IV. 4.1. Piel de naranja.....	29
IV. 5. Detección de cáncer de mama.....	29
IV. 5.1. Autoexploración mamaria.....	30
IV. 5.2. Mamografía.....	30
IV.5. 3. Resonancia magnética nuclear (RMN)	33
IV. 5.4. Diagnóstico de cáncer de mama.....	34
IV. 5.5. Biopsia de mama.....	35
IV. 6. Estadificación de cáncer de mama	35
IV. 7. Pronóstico de cáncer de mama.....	37
IV. 8. Prevención del cáncer de mama.....	38
IV. 9. Tratamiento del cáncer de mama.....	39
IV.9.1. Cirugía.....	40
IV. 9.1. Cirugía conservadora.....	41
IV. 9.1.2. Mastectomía.....	42
IV. 9.1.3. Valoración de los ganglios linfáticos	43
IV. 9.2. Radioterapia.....	46
IV. 9.3. Fármacos o sustancias.....	48
IV. 9.3.1. Quimioterapia	48
IV. 9.3.2. Fármacos que bloquean las hormonas.....	48
IV. 9.3.2.1. Los fármacos bloqueantes de hormonas comprenden	49
IV. 9.3.3. Anticuerpos monoclonales.....	50
IV. 10. Definición de cáncer de mama triple negativo	50
IV. 10.1. Presentación clínica.....	52
IV. 10.2. Clasificación molecular.....	52
IV. 10.3.Tratamiento del cáncer de mama triple negativo	54
IV. 10.3.1. Tratamiento neoadyuvante	54
IV. 10.3.2. Tratamiento neoadyuvante con agentes platinados.....	56
IV. 10.3.3. Tratamiento sistémico adyuvante	57
IV. 10.3.3.1. Inicios del tratamiento quimioterapéutico adyuvante	57
IV. 10.3.3.2. Antraciclinas	57

IV. 10.3.3.3. Incorporación de taxanos.....	58
IV. 10.3.3.4. Opciones de tratamiento para cáncer de mama triple negativo avanzado.....	59
IV. 10.4. Evaluación de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante...61	
IV. 10.4.1. Sistema residual breast cáncer burden (RCB).....	62
IV. 10.4.2. Respuesta completa patológica como predictor de sobrevida.....	63
V. Hipótesis.....	66
VI. Operacionalización de las variables	67
VII. Material y método	70
VII.1. Tipo de estudio	70
VII.2. Área de estudio.....	70
VII.3. Universo.....	70
VII.4. Muestra.....	71
VII.5. Criterios.....	71
VII.5.1. De inclusión	71
VII.5.2. De exclusión	71
VII.6. Instrumento de recolección de datos	71
VII.7. Procedimiento.....	71
VII.8. Tabulación.....	72
VII.9. Análisis.....	72
VII.10. Consideraciones éticas.....	72
VIII. Resultados.....	73
IX. Discusión.....	83
X. Conclusión.....	85
XI. Recomendaciones	86
XII. Referencias.....	88
XIII. Anexos.....	95
XIII.1. Cronograma... ..	95
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	96
XIII.3. Costos y recursos	98
XIII.4. Evaluación.....	99

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Gracias señor por permitirme lograr una meta más en mi vida, sin ti nunca lo habría logrado. Gracias padre amado por ser el centro de mi vida y por disponer todo en mí.

Al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter:

Agradezco la oportunidad de abrirme sus puertas y acogerme como un miembro más de tan prestigiosa institución, gracias a mis profesores y colegas por la labor realizada cada día.

A mis asesores:

Dra. Evelin Ruiz y Rubén Darío Pimentel, gracias por su paciencia y su apoyo incondicional.

Muchas gracias

DEDICATORIAS

A mi Dios:

Esta como cada meta cumplida en mi vida te la dedico a ti mi señor, gracias por ser mi sostén, mi roca firme, por no dejarme caer cuando siento que no puedo más.

Bendito seas por siempre mi Dios

A mis padres:

Juan Antonio Carbonell y Adelina Abad, fueron ustedes mi ejemplo a seguir, quienes me inculcaron honestidad, honradez, respeto y fuerzas para echar hacia adelante en la vida. Desde el cielo me acompañan y me protegen. Los guardo en mi corazón, como mi mejor tesoro.

Los amo papi y mami

A mi esposo:

Julio Herrera, mi complemento perfecto, quien ha estado para mí siempre, dándome apoyo y fuerzas en todo momento. Gracias por tu comprensión.

Te amo mi amor

A mis hijas

Adelyn y Anelisse, son ustedes el motor que impulsa mi vida, mi motivo para seguir adelante y mi regalo más preciado. Gracias por ser las hijas que siempre soñé, estoy orgullosa de ustedes.

Las amo

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo con el objetivo de determinar la prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021. La muestra estuvo compuesta por 35 pacientes de ambos sexos a quienes se les diagnosticó cáncer de mama tipo tripe negativo. Se diseñó un instrumento de recolección de datos, consistente en un cuestionario elaborado a partir de las variables pertinentes del estudio. De estos 35 pacientes 15 fueron los que tuvieron respuesta patológica completa con la neoadyuvancia. La edad en que se presentaron más pacientes con cáncer de mama triple negativo fue en el grupo de 20 a 39 años con un 46.7 por ciento. El sexo en el cual se presentaron más cáncer de mama triple negativo fue en el femenino, para un total de los casos, representando el 100 por ciento. Con relación a los pacientes que recibieron neoadyuvancia en el cáncer de mama triple negativo, la mayoría presentó respuesta parcial, con enfermedad residual al momento de la mastectomía, con 37.0 por ciento. EL tratamiento más usado en las paciente triple negativos para el periodo de estudio fue Platino/Taxano, en un 46.7 por ciento. Todas las pacientes con respuesta patológica completa no tuvieron recurrencia de enfermedad en el tiempo de estudio, para un 0 por ciento. También las pacientes de este estudio se encuentran vivas y libres de enfermedad, en un 100 por ciento.

Palabras clave: cáncer de mama, triple negativo, quimioterapia neoadyuvante, respuesta patológica completa, características, pronóstico.

ABSTRACT

A descriptive, retrospective study was carried out with the objective of determining the incidence of complete pathological response in triple negative patients treated with neoadjuvant therapy at the Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2017-2021. The sample consisted of 35 patients of both sexes who were diagnosed with triple-negative breast cancer. A data collection instrument was designed, consisting of a questionnaire elaborated from the pertinent variables of the study. Of these 35 patients, 15 had a complete pathological response with neoadjuvant therapy. The age in which more patients with triple negative breast cancer presented was in the group of 20 to 39 years with 46.7 percent. The sex in which more triple negative breast cancer occurred was in the female, for a total of cases, representing 100 percent. Regarding the patients who received neoadjuvant therapy in triple negative breast cancer, the majority presented partial response, with residual disease at the time of the mastectomy, with 37.0 percent. The most used treatment in triple negative patients for the study period was Platinum/Taxane, in 46.7 percent. All patients with complete pathological response had no disease recurrence at the time of the study, for 0 percent. The patients in this study are also alive and 100 percent free of disease.

Keywords: triple negative breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response, prognostic, characteristics.

I. INTRODUCCIÓN

La patología más común en la mujer en los centros de salud que ofrecen servicios oncológicos, sigue siendo el cáncer de mama. El cáncer se origina cuando las células saludables empiezan a cambiar y proliferarse sin control, y forman una masa o un conglomerado de células que se denomina tumor, que puede ser benigno o maligno. Un tumor maligno es lo que se conoce como canceroso, lo que significa que puede crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo. Un tumor benigno significa que el tumor puede crecer, pero no se diseminará.

Hay muchos tipos de cáncer de mama, y muchas maneras diferentes de describirlos. Por lo tanto, es fácil confundirse con un diagnóstico de cáncer. El tipo específico de células afectadas determina el tipo. La mayoría son carcinomas, que son tumores que se originan de las células epiteliales que revisten los órganos y los tejidos que se encuentran en todo el cuerpo. Cuando los carcinomas se forman en la mama, por lo general son de un tipo más específico llamado adenocarcinoma, que comienza en las células de los conductos (los conductos de la leche) o los lobulillos (glándulas productoras de leche).¹

Luego de tomada la biopsia y obtenido un diagnóstico, se hacen estudios moleculares para determinar si hay receptores hormonales (estrógeno y progesterona), Her2 Neu y Ki67, según la presencia o no de estas moléculas, procedemos a clasificar los pacientes en luminal A, Luminal B, Her2 positivos y tripe negativos (que son el objeto de este estudio).²

El cáncer de seno triple negativo (TNBC) representa alrededor del 10 por ciento al 15 por ciento de todos los cánceres en la mama. El término triple negativo se refiere al hecho de que las células de este cáncer no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona. Tampoco producen exceso de la proteína HER2. (El resultado es “negativo” en las tres pruebas realizadas a las células). Estos cánceres tienden a ser más comunes en mujeres menores de 40 años, que son de raza negra o que tienen una mutación BRCA1.²

En 2011, Lehmann y cols. describieron seis diferentes subtipos dentro del cáncer de mama Triple Negativo: Basal-like 1 y 2 (bl1 y bl2), inmunomodulador,

mesenquimático, mesenquimático stem-like y luminal receptor androgénico. Estos difieren entre sí en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y sobrevida. Una vez identificadas las características propias, permiten tratamientos dirigidos, encontrándose estos actualmente en estudio.³⁰

El cáncer de seno triple negativo difiere de otros tipos de cáncer de seno invasivo en que crece y se propaga más rápido, tiene opciones de tratamiento limitadas y un peor pronóstico.

Si el cáncer no se ha propagado a lugares distantes, la cirugía es una opción. La quimioterapia se puede administrar primero para reducir un tumor de gran tamaño seguido de cirugía. Además, la quimioterapia se puede administrar después de la cirugía para reducir las probabilidades de recaída. La radiación también puede ser una opción dependiendo de ciertas características del tumor.¹

En la actualidad, el estándar de tratamiento sistémico de este grupo de tumores es la quimioterapia convencional, y es de destacar su respuesta a esta última. El esquema más ampliamente utilizado contiene antraciclinas y taxanos, con incorporación de platinos en el último tiempo. En los casos en que el cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo (etapa IV), otros tratamientos que se pueden considerar incluyen inhibidores de la PARP o inmunoterapia.

La neoadyuvancia es altamente utilizada, preferentemente en pacientes con tumores localmente avanzados. En estos, la respuesta patológica completa (pathologic complete response: RPC) se asocia a mejor sobrevida libre de enfermedad. La indicación de adyuvancia se ajusta a cada paciente. En pacientes con enfermedad metastásica pueden utilizarse otras líneas de tratamiento, como capecitabine e ixabepilona. El seguimiento no difiere del resto de los tumores de mama.³

I.1. Antecedentes

En el ensayo *GeparSixto* que investiga el efecto de agregar platino a doxorrubicina / paclitaxel en pacientes con tumores triple negativos y positivo para HER2, hubo un aumento significativo en la tasa de respuesta completa patológica en tumores triples negativos de 36.9 a 53.2 por ciento, con la adición de platino.

Un análisis de supervivencia para pacientes con tumores triple negativos del mismo ensayo mostró una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años más larga de 85,8 por ciento para el tratamiento con platino.³⁰

En el ensayo *GeparSepto* sugieren que la quimioterapia neoadyuvante a base de nabpaclitaxel mejora las tasas de respuestas completas patológicas y supervivencia libre de enfermedad invasiva en relación con el paclitaxel estándar. En el análisis de subtipos, la mejora en la tasa de respuesta completa patológica se observó principalmente en pacientes con tumores triples negativos (48 % con nabpaclitaxel versus 26 % con paclitaxel estándar). En los resultados informados posteriormente con una mediana de seguimiento de 50 meses, los pacientes que recibieron nabpaclitaxel tuvieron un intervalo de supervivencia libre de enfermedad invasiva superior a cuatro años de 84 por ciento y sobrevida global de 90 por ciento.³¹

Nicolás Ramírez en su estudio «subtipos moleculares en cáncer de mama avanzado responden diferente a la quimioterapia neoadyuvante: evaluación de la respuesta patológica completa y pronóstico» encontró una tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante de 29 por ciento en tumores triple negativos. Alcanzando a 5 años una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de 100 por ciento en ambas.³²

Reinoso Pavel en su estudio impacto en la supervivencia de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2014-2019, reportó como resultados que el tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante más frecuente encontrada fue la enfermedad residual, presentándose en un 54.5 por ciento y respuesta completa patológica en un 45.5 por ciento. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años en pacientes que logran respuesta patológica completa fue para ambas de un 100 por ciento. Los esquemas basados en platinos se asociaron a una mayor tasa de respuesta completa patológica, correspondiendo al 70 por ciento. Las metástasis a distancia corresponden a la forma más frecuente de recurrencia, representando un 66 por

ciento y dentro de ellas las metástasis pulmonar y cerebral, ambas con un 37.5 por ciento.⁴

Orban et al, en el estudio Cáncer de mama triple negativo, en el Hospital Oncológico Marie Curie en Argentina en el periodo 2002-2015, reportaron un total de 140 pacientes, con una edad promedio de 51 años, la mayoría en estadio IIIA 34 (24,3 %). En cuanto a la manera de presentación, el tamaño promedio del tumor fue de 5 cm (+/- 2,3 cm), presentando compromiso axilar en la mitad de los casos. El tratamiento quimioterápico fue neoadyuvante en el 62 (87 casos) por ciento y adyuvante en el 32 por ciento (46 casos), encontrándose respuesta patológica completa en el 32 por ciento de las primeras (28 %). Las cirugías más frecuentemente realizadas fueron la cuadrantectomía 76 pacientes y mastectomías en 56 casos con linfadenectomía axilar, recibió radioterapia el 76 por ciento (106 casos) de las pacientes, con un porcentaje de muerte de 12.1 por ciento (17 casos) y recaídas en 29 casos (20.7 %).⁵

Guindo et al, en su estudio evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama en la Unidad de Patología Mamaria, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España en el periodo 2011-2014, reportan que se recogen los datos de un total de 181 pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, de las que a 96 se les realizó linfadenectomía axilar. El 34,3 por ciento tenían un fenotipo molecular Her-2, 28,7 por ciento basal, 25,4 por ciento luminal B y 11,6 por ciento luminal A. En los luminal A, el 28,5 por ciento han tenido una respuesta patológica completa en la mama frente al 21,4 por ciento en la axila; en los luminal B, 34,7 frente al 13,7 por ciento; en los luminal B Her-2, 65 frente a 41,1 por ciento; en los Her-2, 95,4 frente a 70,5 por ciento; en los basales, 59,6 frente a 36,8 por ciento. En los triple negativos, la respuesta fue completa o casi completa en la mama en 31 pacientes (59,6%), frente a 6 (35,2%) en la axila (17 linfadenectomías). En 4 pacientes no se obtuvo respuesta en la mama, lo que supone el 7,7 por ciento del total, mientras que en la axila la ausencia de respuesta se objetivó en 3 casos, alcanzando el 17,6 por ciento. En 10 pacientes (19,2%) se obtuvo una buena respuesta en la mama, mientras que en 7 de ellas (13,5%) la respuesta fue pobre.

En la axila, 3 pacientes (17,6%) presentaron una respuesta clasificable como sin cambios secundarios ni metastásis, frente a 5 (29,4%) con cambios secundarios a quimioterapia y metastásis axilar. Usaron en todas las pacientes el esquema: antraciclinas×4 (21 d) → paclitaxel×8 (semanal) y antraciclinas×4 → paclitaxel (semanal)+Herceptin[®]×8 (si era aplicable).⁶

I.2. Justificación

En su conjunto, los cánceres de mama triple negativos tienen un comportamiento más agresivo respecto de los demás, con menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global, presentando las metástasis mayor compromiso visceral.³

El cáncer de seno triple negativo tiene menos opciones de tratamiento que otros tipos de cáncer de seno invasivo. Esto se debe a que las células cancerosas no tienen los receptores de estrógeno o progesterona o suficiente cantidad de la proteína HER2 para hacer que la terapia hormonal o los medicamentos de terapia dirigida sean eficaces.^{3, 4}

En base a lo expuesto, es el interés de plasmar el comportamiento del mismo en nuestros pacientes, conocer su evolución, que nos dará mayor conocimiento para su manejo clínico y quirúrgico, aportando datos y aprendiendo de lo efectivo y lo que no, en las terapias aplicadas hasta el momento.

Aún siendo patologías con menos del 15 por ciento, está presente y ganando terreno en nuestro medio, debemos hacerla notoria, aumentar su observación e investigaciones más recurrentes.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama triple negativo se considera un cáncer agresivo porque crece rápidamente, es más probable que se haya propagado en el momento en que se detecta, y hay más probabilidades de que regrese después del tratamiento en comparación con otros tipos de cáncer. El pronóstico generalmente no es tan bueno.

Usando las estadísticas de la Sociedad Americana Contra El Cáncer obtiene la información de la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), mantenida por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), para proporcionar estadísticas de supervivencia para diferentes tipos de cáncer.⁶

La base de datos de SEER lleva un registro de las tasas relativas de supervivencia a 5 años para el cáncer de seno en los Estados Unidos, basándose en cuán lejos se ha propagado el cáncer. Sin embargo, la base de datos de SEER no agrupa a los cánceres según el sistema de estadificación TNM del AJCC (etapa 1, etapa 2, etapa 3, etc.). En cambio, divide a los grupos de cánceres en etapas localizadas, regionales y distantes.

No tenemos estadísticas tan organizadas en nuestro país, se está trabajando para mejorar esto; sí es evidente el mal pronóstico y sobrevida de los pacientes triple negativos. Ya se inició la aplicación de tratamientos en base a la tipificación de los mismos, que permitan terapias dirigidas y específicas, por lo que motivó esta investigación para ayudar a seguir haciendo notoria estas entidades y aumentar las estadísticas y conocimientos, que genere más información e interés, que nos proporcione herramientas nuevas y optimizar las existentes.^{6, 7}

Teniendo en cuenta lo antedicho, podemos afirmar que el cáncer de mama triple negativo es una enfermedad sumamente heterogénea y a la espera de la sistematización en nuestro medio de la tipificación de los subtipos moleculares; creemos que es de vital importancia poder identificar factores pronósticos.^{7, 8}

Nuestra mejor arma es aumentar los conocimientos sobre el tema y continuar las investigaciones, que nos permitirá mejorar el manejo y aprender como tratarlos de manera más eficaz.

Lo que nos lleva a hacernos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021?

III. OBJETIVOS

III.1. General:

Determinar la prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021

III.2. Específicos:

Determinar prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Respuesta patológica
4. Tratamiento neoadyuvante
5. Tratamiento con platinos
6. Tratamiento adyuvante
7. Recurrencia en respuesta completa
8. Estatus vital

IV. MARCO TEORICO

IV.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama se produce cuando las células mamarias se vuelven anormales y se dividen de manera incontrolable. Suele comenzar en los lobulillos o conductos mamarios que llevan la leche desde las glándulas hasta el pezón.

Normalmente, el primer síntoma es un bulto no doloroso, que suele ser detectado por la propia persona. Las recomendaciones para el cribado del cáncer de mama varían y consisten en mamografía periódica, exploración médica de la mama y autoexploración de la mama. Si se detecta un bulto sólido, se extrae una muestra o practica una incisión y extirpación de parte del bulto o su totalidad y para examinarlo obteniendo una biopsia.⁷

El cáncer de mama casi siempre requiere cirugía, a veces con radioterapia, quimioterapia, otros medicamentos o una combinación de estos tratamientos. El pronóstico es difícil de predecir y depende en parte de las características y de la extensión del cáncer.

Los trastornos de la mama pueden ser benignos o malignos. La mayoría son benignos y no ponen en peligro la vida. A menudo no necesitan tratamiento. Por el contrario, el cáncer de mama puede significar la pérdida de la mama o incluso de la vida. Por este motivo, para muchas mujeres esta patología es su peor temor. La detección precoz puede ser fundamental para el éxito del tratamiento. Parte del temor se basa en malentendidos. Por ejemplo, la afirmación de que «1 de cada 8 mujeres tendrá cáncer de mama» induce a confusión. Esta cifra es una estimación que se calcula en mujeres desde su nacimiento hasta la edad de 95 años. Significa que, en teoría, 1 de cada 8 mujeres que vivan hasta los 95 años lo desarrollará. Sin embargo, para una mujer de 40 años de edad, la probabilidad de desarrollarlo durante la década siguiente es sólo de alrededor de 1 entre 70. Pero con la edad, el riesgo aumenta.⁸

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres de origen hispano y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres de otras etnias (después del cáncer de pulmón).

Los expertos estiman que en 2030, en Estados Unidos se espera lo siguiente:⁹

- El cáncer de mama invasivo se diagnosticará en aproximadamente 276 480 mujeres.
- El cáncer de mama no invasivo (in situ) se diagnosticará en casi 48 530 mujeres.
- Casi 42 170 mujeres morirán de cáncer de mama.

En el hombre representan alrededor del 1 por ciento de todos los cánceres de mama.⁹

IV.2. Factores de riesgo del cáncer de mama

Existen varios factores de los que depende el riesgo de desarrollarse. Así, en algunas mujeres, el riesgo es mayor o menor que el promedio. La mayoría de los factores que aumentan el riesgo, tales como la edad y ciertos genes anómalos, no pueden modificarse. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el ejercicio regular, sobre todo en la adolescencia y la juventud, puede reducir el riesgo.

Mucho más importante que tratar de modificar los factores de riesgo es estar alerta para la detección, de forma que pueda diagnosticarse y tratarse en sus primeras fases, cuando es más factible lograr su curación. La detección temprana es más probable cuando las mujeres se someten a mamografías. Algunos médicos también recomiendan las autoexploraciones mamarias aunque no se ha demostrado que reduzcan el riesgo de muerte.¹⁰

IV.2.1. Edad

El paso de los años es el factor de riesgo más importante. La mayoría se producen en mujeres de más de 50 años. El riesgo es mayor después de los 75 años de edad.¹⁰

IV.2.2. Antecedentes previos de cáncer de mama

Haber tenido cáncer de mama aumenta el riesgo. Tras extirpar la mama afectada, el riesgo de desarrollar cáncer en la otra mama es de un 0,5 a un 1 por ciento cada año.

IV.2.3. Antecedentes familiares de cáncer de mama

En un pariente de primer grado (madre, hermana, hija) aumenta el riesgo de 2 a 3 veces, pero en parientes más lejanos (abuela, tía, prima) solo lo aumenta ligeramente. El cáncer de mama en dos o más parientes de primer grado aumenta el riesgo entre 5 y 6 veces.^{10, 11}

IV.2.4. Mutación génica del cáncer de mama

Se han identificado mutaciones en dos genes diferentes relacionados con este cáncer (BRCA1 y BRCA2). Menos del 1 por ciento de las mujeres presentan estas mutaciones génicas. Alrededor del 5 al 10 por ciento de las mujeres con cáncer de mama tienen una de estas mutaciones genéticas. Si una mujer tiene una de estas mutaciones, el riesgo a lo largo de su vida de desarrollarlo es del orden del 50 al 85 por ciento. El riesgo de presentarlo a la edad de 80 años es de alrededor del 72 por ciento con una mutación del gen BRCA1 y alrededor del 69 por ciento con una mutación del BRCA2. Sin embargo, sus probabilidades de morir de esta enfermedad no son necesariamente mayores que las de cualquier otra mujer que la padezca.

Estas mutaciones son más frecuentes entre los judíos asquenazíes.

Las mujeres con mayor probabilidad de tener una de estas mutaciones génicas son las que tienen al menos dos familiares próximos, generalmente de primer grado, que han sufrido cáncer de mama u ovario. Por esta razón, el cribado sistemático para estas mutaciones no parece ser necesario, excepto en mujeres con estos antecedentes familiares.

Poseer cualquiera de las mutaciones génicas relacionadas con el cáncer de mama también aumenta el riesgo de sufrir cáncer de ovarios.

El riesgo es mayor en varones con la mutación génica BRCA2. Las mujeres con una de estas mutaciones génicas podrían necesitar someterse a pruebas para detectarlo con mayor frecuencia. O tal vez, tratar de prevenir el desarrollo del cáncer tomando tamoxifeno o raloxifeno (similar a tamoxifeno) o, en algunos casos, incluso mediante la extirpación de ambos senos (someterse a una doble mastectomía).

Menos del 1 por ciento de las mujeres tienen mutaciones génicas que predisponentes.¹¹

IV.2.5. Ciertos cambios benignos en la mama

Algunos cambios en la mama parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama.

Entre estos factores se incluyen los siguientes:

- Los cambios en la mama que requieren una biopsia para descartar el cáncer
- Afecciones que alteran la estructura, aumentan el número de células o causan bultos u otras anomalías en el tejido mamario, como complejos fibroadenoma, hiperplasia (aumento anormal del crecimiento tisular), hiperplasia atípica (hiperplasia con estructura tisular anormal) en los conductos lácteos o en las glándulas productoras de leche, adenosis esclerosante (aumento del crecimiento de tejido en las glándulas productoras de leche) o papiloma (un tumor no canceroso con proyecciones en forma de dedo).¹¹

IV.2.6. Tejido mamario denso, visto en una mamografía

El hecho de tener tejido mamario denso también dificulta a los médicos la identificación del cáncer de mama.

Para las mujeres con estos cambios, el riesgo de cáncer de mama aumenta solo ligeramente, a menos que durante la biopsia se detecte una estructura tisular anómala o se tengan antecedentes familiares de cáncer de mama.¹²

IV.2.7. Edad de la primera regla, primer embarazo y menopausia

Cuanto más precoz es el comienzo de la menstruación (en especial antes de los 12 años de edad), mayor es el riesgo de desarrollar en el futuro un cáncer de mama.

Cuanto más tarde se produzca el primer embarazo y más tarde se llegue a la menopausia, más alto es el riesgo. El hecho de no haber tenido hijos aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, las mujeres cuyo primer embarazo se produce después de los 30 años de edad sufren un riesgo mayor que las que nunca han tenido un bebé.¹³

Estos factores probablemente aumenten el riesgo porque implican una mayor exposición a los estrógenos, que estimulan el crecimiento de algunos cánceres. (El embarazo, aunque se produce un considerable aumento de los niveles de estrógenos, puede reducir el riesgo de cáncer de mama).¹³

IV.2.8. Anticonceptivos orales o terapia hormonal

Tomar anticonceptivos orales durante mucho tiempo aumenta el riesgo de desarrollo posterior de cáncer de mama, pero solo muy ligeramente. Después de dejar de tomar anticonceptivos, el riesgo disminuye gradualmente en los 10 años siguientes hasta niveles similares a los de otras mujeres de edad similar.

Después de la menopausia, la terapia hormonal combinada (estrógenos con un progestágeno) durante algunos años incrementa el riesgo de cáncer de mama. La utilización de estrógenos solos no parece aumentar el riesgo de cáncer de mama.

IV.2.9. Dieta y obesidad

La dieta puede contribuir al desarrollo o al crecimiento de los cánceres de mama, pero no se dispone de pruebas sobre el efecto de una dieta en particular (por ejemplo, una dieta alta en grasas). El riesgo de desarrollar cáncer de mama es algo mayor en mujeres que son obesas después de la menopausia. Las células de grasa producen estrógeno y posiblemente contribuyen al aumento del riesgo. Sin embargo, no existen pruebas de que una dieta con alto contenido en grasas contribuya al desarrollo de cáncer de mama o que modificando la dieta se reduzca

el riesgo. Algunos estudios sugieren que las mujeres obesas que aún menstrúan en realidad tienen menos probabilidades de padecer cáncer de mama.

La investigación sobre la relación entre la obesidad y el cáncer está en curso.

IV.2.9. Estilo de vida

El hecho de fumar y de consumir regularmente bebidas alcohólicas puede aumentar el riesgo de sufrir cáncer de mama. Los expertos recomiendan que las mujeres se limiten a una bebida alcohólica al día. Se considera una copa como 350 mL de cerveza, 150 mL de vino o 45 mL de licor con mayor concentración alcohólica, como el whisky.¹³

IV.2.10. Exposición a radiación

La exposición a radiaciones (como radioterapia para el tratamiento del cáncer o una significativa exposición a radiografías) antes de los 30 años aumenta el riesgo.^{13, 14}

IV.3. Tipos de cáncer de mama

Por lo general el cáncer de mama se clasifica según lo siguiente:

- El tipo de tejido donde se inicia el cáncer
- La extensión de la propagación del cáncer
- El tipo de receptores tumorales en las células cancerosas

IV.3.1. Tipo de tejido

Existen muchos tipos distintos de tejido en la mama. El cáncer se puede desarrollar en la mayoría de estos tejidos, incluyendo:

- Conductos galactóforos (denominado carcinoma ductal)
- Glándulas (o lóbulos) productores de leche (denominado carcinoma lobular)
- Tejido graso o conjuntivo (llamado sarcoma): este tipo es muy poco frecuente.

El carcinoma ductal representa alrededor del 90 por ciento de todos los cánceres de mama.

IV.3.2. Grado de diseminación

El cáncer de mama puede permanecer dentro de la mama o extenderse a cualquier parte del cuerpo a través de los vasos linfáticos o el torrente sanguíneo. Las células cancerosas tienden a invadir los vasos linfáticos de la mama. La mayoría de los vasos linfáticos de la mama drenan a ganglios linfáticos de la axila. Una de las funciones de los ganglios linfáticos es filtrar y destruir las células anormales o extrañas, como las células malignas. Si estas células se extienden más allá de los ganglios linfáticos, el cáncer puede extenderse a otras partes del organismo.

El cáncer de mama tiende a extenderse a los huesos, el cerebro, los pulmones, el hígado y la piel, pero lo puede hacer a cualquier área. La diseminación al cuero cabelludo es poco frecuente. Puede aparecer en estas áreas años o incluso décadas después de hacerse el diagnóstico y de haber sido tratado. Si el cáncer se ha extendido a un área, probablemente también lo haya hecho a otras, aunque no se pueda detectar inmediatamente.¹⁴

IV.3.2.1. El cáncer de mama se puede clasificar como:

- Carcinoma in situ
- Cáncer invasivo

Carcinoma in situ significa «cáncer localizado». Es el estadio más precoz del cáncer. El carcinoma in situ puede ser grande e incluso puede afectar a una zona importante de la mama, pero no ha invadido los tejidos circundantes y no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

El carcinoma ductal in situ está limitado a los conductos (galactóforos) mamarios. No invade el tejido circundante, pero puede diseminarse a lo largo de los conductos y gradualmente afectar a un área importante de la mama. Este tipo representa el 85 por ciento de los carcinomas in situ y al menos la mitad de los cánceres de mama. En la mayoría de los casos, se detecta mediante perfil

mamario. Puede llegar a ser invasivo. Ductal in situ: tipo sólido, comedo, cribiforme, micropapilar y papilar no infiltrante.

El carcinoma lobular in situ crece dentro de las glándulas productoras de leche de la mama (lóbulos). A menudo se produce en varias áreas de las dos mamas. Las mujeres con carcinoma lobular in situ tienen una probabilidad del 1 al 2 por ciento cada año de desarrollar un cáncer de mama invasivo en la mama afectada o en la contralateral. El carcinoma lobular in situ representa del 1 al 2 por ciento de los cánceres de mama. Por lo general, el carcinoma lobular in situ no se puede ver en una mamografía y se detecta solo mediante una biopsia. Hay dos tipos de carcinoma lobular in situ: clásico y pleomórfico. El tipo clásico no es invasivo, pero el hecho de tenerlo aumenta el riesgo de desarrollar cáncer invasivo en cualquiera de las mamas. El tipo pleomórfico conduce a cáncer invasivo y, cuando se detecta, se extirpa quirúrgicamente.¹⁵

El cáncer invasivo puede clasificarse de la siguiente manera:

Localizado: el cáncer se limita a la mama.

Regional: el cáncer ha invadido los tejidos cercanos a la mama, como la pared torácica y los ganglios linfáticos.

Distante (metastásico): el cáncer se ha propagado desde la mama hacia otras partes del cuerpo (metastatizado).

El carcinoma ductal invasivo comienza en los conductos galactóforos, pero atraviesa la pared de estos e invade el tejido adyacente. También puede extenderse a otras partes del cuerpo. Representa alrededor de un 80 por ciento de los cánceres de mama invasivos.¹⁵

El carcinoma lobular invasivo comienza en las glándulas productoras de leche de la mama, pero invade el tejido mamario adyacente y se extiende hacia otras partes del cuerpo. Es más probable que ocurra en ambas mamas a diferencia de en los otros tipos. Representa la mayoría del resto de cánceres de mama invasivos. Lobulillar infiltrante: histiocitoide, carcinoma de células en anillo de sello y carcinoma infiltrante pleomórfico.

Entre los tipos menos frecuentes de cáncer invasivo de mama se encuentran

- Papilar infiltrante.

- Apocrino.
- Escamoso
- Tubular.
- Mucinoso.
- Medular.
- Juvenil secretor.
- Paget.
- Inflamatorio.
- Metaplásico: peor pronóstico que el carcinoma convencional; carcinoma de células fusiformes, carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma), carcinoma de células escamosas, carcinoma productor de matriz y carcinoma metaplásico con células gigantes osteoclasticas.
- Tumores malignos del estroma mamario
- Tumor phyllodes.
- Sarcoma del estroma mamario.¹⁶

IV.3.3. Receptores tumorales

Todas las células, incluyendo las células mamarias malignas, tienen moléculas en su superficie denominadas receptores. Cada receptor tiene una estructura específica que permite que solo ciertas sustancias encajen en él e influyan sobre la actividad celular. El que las células malignas de la mama tengan ciertos receptores influye en la rapidez de propagación del cáncer y, por tanto, en la forma en que debe tratarse.

Los receptores tumorales son los siguientes:

Receptores de estrógeno y progesterona: algunas células mamarias malignas tienen receptores de estrógeno. El cáncer resultante, descrito como receptor de estrógenos positivo, crece o se extiende cuando es estimulado por los estrógenos. Esta clase de cáncer es más frecuente en mujeres posmenopáusicas que en mujeres jóvenes. Alrededor de dos tercios de las mujeres posmenopáusicas con cáncer sufren un cáncer receptor de estrógenos positivo. Algunas células

cancerosas de la mama tienen receptores de progesterona. El cáncer resultante, descrito como receptor de progesterona positivo, es estimulado por esta hormona. Los cánceres de mama con receptores de estrógenos y, posiblemente, los que tienen receptores de progesterona, crecen más lentamente que los cánceres de mama que no presentan estos receptores, y su pronóstico es mejor. (El estrógeno y la progesterona son hormonas sexuales femeninas).

Receptores HER2 (HER2/neu): las células normales de la mama tienen receptores HER-2/neu que ayudan a su crecimiento. (HER significa receptor del factor de crecimiento epitelial humano, el cual participa en la multiplicación, supervivencia y diferenciación de las células.) En un 20 por ciento de los cánceres de mama, las células malignas tienen demasiados receptores HER-2/neu. Estos tipos de cáncer tienden a crecer muy rápidamente.¹⁷

IV.3.4. Otras características

A veces el cáncer también se clasifica según otras características. El cáncer inflamatorio de mama es un ejemplo de ello. El nombre hace referencia a los síntomas del cáncer en lugar de a los tejidos afectados. Este tipo es de crecimiento rápido y a menudo mortal. Las células cancerosas obstruyen los vasos linfáticos que se encuentran en la piel de la mama y la hacen parecer inflamada: hinchada, enrojecida y caliente. Por lo general, el cáncer inflamatorio de mama se extiende a los ganglios linfáticos de la axila. Los ganglios linfáticos tienen consistencia dura a la palpación. Sin embargo, a menudo no se palpa ninguna protuberancia en la propia mama porque este cáncer se dispersa por todo su contorno. El cáncer inflamatorio de mama representa alrededor del 1 por ciento de los cánceres de este órgano.¹⁸

IV.4. Síntomas del cáncer de mama

El cáncer de mama no suele presentar síntomas al principio. Generalmente, el primer síntoma del cáncer de mama es la aparición de un bulto que, con frecuencia, se palpa con una textura diferente a la del tejido mamario que le rodea. En muchos de los casos de cáncer de mama, la mujer se encuentra el bulto por sí misma. Este bulto puede ser un cáncer si se trata de un engrosamiento sólido, que

se diferencia del resto del tejido y que aparece solo en una de las mamas. Por lo general, los abultamientos diseminados de la mama, especialmente los localizados en la región superior externa, son benignos e indican cambios fibroquísticos.

El dolor en la mama no suele ser el primer síntoma del cáncer de mama.

En sus primeras fases, el tumor puede desplazarse libremente bajo la piel cuando se empuja con los dedos.

En fases más avanzadas, el tumor generalmente se adhiere a la pared torácica o a la piel que lo recubre. En estos casos, el bulto no se puede desplazar en absoluto, o bien no puede moverse separadamente de la piel que lo recubre. A veces la mujer puede detectar si tiene un cáncer, incluso poco adherido a la pared torácica o la piel, colocándose frente a un espejo y levantando los brazos sobre su cabeza mientras está de pie. Si una mama tiene un cáncer adherido a la pared torácica o a la piel, esta maniobra puede arrugar la piel o formar hoyuelos, o hacer que una mama presente un aspecto diferente de la otra.

El cáncer muy avanzado se caracteriza por la aparición de grandes protuberancias o úlceras con supuración. En ciertos casos, la piel que recubre el tumor presenta hoyuelos, tiene el aspecto de cuero y se asemeja a la de una naranja (piel de naranja), excepto por el color.

El tumor puede ser doloroso, pero esta manifestación no es un signo fiable. La presencia de dolor intenso sin un bulto rara vez se debe a un cáncer de mama.

Si el cáncer se ha diseminado, los ganglios linfáticos, sobre todo los de la axila del lado afectado, pueden palparse como pequeños bultos sólidos. Los ganglios linfáticos pueden estar adheridos entre sí, a la piel o a la pared torácica. Aunque por lo general son indoloros, pueden ser ligeramente sensibles al tacto.

De vez en cuando, el primer síntoma se produce sólo cuando el cáncer se extiende a otro órgano. Por ejemplo, si se extiende a un hueso, este puede doler o debilitarse, dando lugar a una fractura. Si el cáncer se extiende a un pulmón, la mujer afectada puede toser o sufrir dificultad respiratoria.¹⁹

IV.4.1. Piel de naranja

Es la formación de pequeños hoyuelos que causan esta apariencia en distintas partes del cuerpo.¹⁹

IV.5. Detección del cáncer de mama

Como el cáncer de mama rara vez causa síntomas en sus primeras fases y como su tratamiento en estas etapas tiene más probabilidades de éxito, su detección es importante. El cribado es la búsqueda de un trastorno antes de que se presenten síntomas.

IV.5.1. Autoexploración mamaria

En el pasado, la mayoría de los médicos recomendaban a las mujeres que examinaran mensualmente sus mamas en busca de bultos. La idea era que una exploración rutinaria permitiría detectar bultos que podrían ser un cáncer en una etapa temprana.

Sin embargo, la autoexploración por sí sola no reduce el índice de mortalidad por cáncer de mama y no detecta tantos cánceres en sus primeras etapas como lo hace la detección sistemática mediante perfil mamario. Dado que es posible que en la autoexploración no se detecten todos los bultos, las mujeres que no se detectan ningún bulto deben seguir viendo a su médico y realizándose las mamografías que se le recomienden.²⁰

IV.5.2. Mamografía

En esta prueba se utilizan rayos X para determinar si existen zonas anormales en la mama. Un técnico coloca la mama de la mujer sobre una placa radiográfica. Luego coloca una cubierta de plástico ajustable encima de la mama y la presiona con firmeza para comprimirla. De esta manera, la mama se aplana con el objeto de que quede incluida en la imagen y se pueda examinar la mayor cantidad posible de tejido. Los rayos X se dirigen hacia abajo a través de la mama, para obtener una imagen en la placa radiográfica. De cada mama se toman dos radiografías en esta posición. A continuación, las placas pueden colocarse

verticalmente a ambos lados del pecho, y los rayos X se dirigen desde el lateral. Esta proyección proporciona una vista lateral de la mama.

La mamografía es una de las mejores técnicas para la detección precoz del cáncer de mama. Esta prueba tiene sensibilidad suficiente para detectar la posibilidad de un cáncer en un estadio precoz, a veces años antes de que se pueda palpar. Debido a que la mamografía es tan sensible, puede indicar la existencia de cáncer cuando en realidad no lo hay, un resultado falso positivo. Entre el 85 y el 90 por ciento de las anomalías detectadas durante el cribado (es decir, en mujeres sin síntomas ni tumoraciones) no son cáncer. De forma característica, cuando el resultado es positivo, para confirmarlo, se realizan otras pruebas complementarias más específicas, generalmente una biopsia de mama. La mamografía puede no detectar hasta un 15 por ciento de los cánceres de mama. Es menos precisa en mujeres con tejido mamario denso.

La tomosíntesis mamaria (mamografía tridimensional) se puede usar junto con la mamografía para generar una imagen tridimensional, nítida y altamente enfocada de la mama. Esta técnica hace que sea más fácil detectar el cáncer, especialmente en mujeres con tejido mamario denso. Sin embargo, este tipo de mamografía expone a las mujeres a casi el doble de radiación que la mamografía tradicional.

Las recomendaciones para el cribado de rutina con mamografía varían. Los expertos discrepan sobre:

- Cuándo debería empezar
- Con qué frecuencia se debe realizar
- Cuándo (o si) debe dejar de realizarse

La mamografía de cribado se recomienda para todas las mujeres a partir de los 50 años de edad, pero algunos expertos la recomiendan a partir de los 40 o 45 años. Con independencia de la edad a la que se inicie, la mamografía debe repetirse cada 1 o 2 años. Los expertos difieren en cuanto a las recomendaciones acerca de cuándo iniciar la mamografía de rutina debido a que el beneficio del cribado no es tan claro en las mujeres de 40 a 49 años. A los expertos también les preocupa comenzar las pruebas de cribado demasiado pronto o demasiado a

menudo debido a que la exposición a la radiación se incrementaría y tumores que no se convertirían en cáncer invasivo durante la vida de la mujer podrían tratarse de forma innecesaria.

Es oportuno que las mujeres con factores de riesgo para el cáncer de mama comiencen a realizarse mamografías antes de los 50 años de edad. Deben consultar los riesgos y los beneficios de las mamografías de cribado con su médico.

La mamografía de rutina se puede dejar de realizar a los 75 años de edad, en función de la esperanza de vida de la mujer y su deseo de seguir realizando cribados.

La mamografía es más precisa en las mujeres mayores, en parte porque a medida que las mujeres envejecen, la cantidad de tejido graso en los senos aumenta, y el tejido anómalo es más fácil de distinguir del tejido graso que de otros tipos de tejido mamario.

La dosis de radiación que se utiliza es muy baja y se considera segura.

La mamografía puede causar algunas molestias, pero solo duran unos segundos. Se debe programar durante el periodo menstrual cuando es más probable que las mamas no sean dolorosas.

No se deben utilizar desodorantes ni cosméticos en polvo el día del procedimiento, ya que pueden interferir con la imagen obtenida. La prueba completa dura unos 15 minutos.

Solo entre el 10 y el 15 por ciento de las alteraciones detectadas durante una mamografía de cribado rutinaria resultan ser un cáncer.

Los expertos a veces discrepan sobre cuándo debe iniciarse el cribado regular con mamografías. Dado que el cribado identifica el cáncer y que este puede ser mortal, se piensa que el cribado se debe iniciar cuanto antes (a los 40 años) y no más tarde (a los 50 años). Sin embargo, el cribado presenta algunos inconvenientes, y los beneficios para las mujeres más jóvenes no son tan claros como para las de más edad.

A continuación se exponen algunas de las razones de la controversia:

- El cribado, en especial en las mujeres más jóvenes, detecta las anomalías que pueden no ser cáncer. Encontrar una anomalía a menudo conlleva una biopsia para determinar lo que es. Por lo tanto, el cribado da lugar a muchas más biopsias de mama que a veces provocan una ansiedad y un gasto innecesarios a las mujeres, además de un posible tejido cicatricial en la mama.
- Algunos cánceres de mama, como los cánceres de mama in situ (cánceres que no se han diseminado), no son mortales. Algunos cánceres de mama crecen lentamente y no serán la causa de la muerte de la persona. Sin embargo, otros tipos de cáncer de mama siguen creciendo e invaden otros tejidos. El porcentaje de cánceres detectados mediante cribado que podrían ser finalmente mortales no está claro. No obstante, todos los cánceres se tratan porque, en la actualidad, los profesionales de la salud no tienen pruebas suficientes para determinar cuáles deben ser tratados y cuáles no.
- La mamografía es menos precisa en las mujeres jóvenes. Por lo tanto, el cribado puede pasar por alto algunos cánceres, posiblemente incluyendo los que podrían ser mortales.
- Para salvar una única vida se deben cribar muchas mujeres. Cuando las mujeres son mayores, se tienen que cribar menos mujeres para salvar una única vida. Para las mujeres mayores de 50 años, el cribado salva vidas y está recomendado.²⁰

IV.5.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RMN se utiliza generalmente para cribar a las mujeres con un alto riesgo de cáncer de mama, como las que tienen una mutación en el gen BRCA. Para estas mujeres, el cribado debe incluir también una mamografía y una exploración mamaria por parte de un profesional de la salud.²¹

IV.5.4. Diagnóstico del cáncer de mama

Mamografía

Exploración mamaria

Biopsia

Ecografía

Cuando se detecta un tumor u otra anomalía en la mama durante una exploración física o mediante una prueba de detección o cribado, hay que hacer otras pruebas.

Suele practicarse primero una mamografía si no fue este el método utilizado para detectar la anomalía. La mamografía proporciona una referencia para futuras comparaciones. También puede ayudar a identificar el tejido que debe ser extirpado y examinado al microscopio (biopsia).

Si los médicos sospechan cáncer avanzado basándose en los resultados de una exploración clínica, se realiza una biopsia en primer lugar. De lo contrario la evaluación es similar a la evaluación de un bulto en la mama.

A veces se hace una ecografía para distinguir entre un saco lleno de líquido (quiste) y una masa sólida. Esta distinción es importante porque los quistes son generalmente benignos. Los quistes pueden controlarse (sin necesidad de tratamiento) o drenarse (aspirarse) con una aguja pequeña y una jeringa. Solo se examina el fluido obtenido del quiste para detectar la presencia de células cancerosas si se presenta alguna de las circunstancias siguientes:

- El líquido es sanguinolento o turbio.
- Se obtiene poco líquido.
- El quiste permanece después de drenado.

De lo contrario, la mujer se vuelve a explorar en 4 a 8 semanas. Si el quiste ya no se puede palpar en esta exploración, se considera que es benigno. Si ha vuelto a aparecer, se drena de nuevo, y el líquido se examina al microscopio. Si el quiste reaparece una tercera vez o si todavía está presente después de drenarlo, se realiza una biopsia. En raras ocasiones, cuando se sospecha de cáncer, se extirpan los quistes.^{21, 22}

IV.5.5. Biopsia de mama

Todas las anomalías que podrían ser cancerosas se biopsian. Si la anomalía es una masa sólida, que es más probable que sea cancerosa, se realiza una biopsia de una muestra de tejido para detectar células cancerosas.

Biopsia por punción con aguja gruesa: se utiliza una aguja gruesa y hueca con una punta especial para extraer una muestra más grande de tejido mamario.

Biopsia abierta (quirúrgica): el médico practica una pequeña incisión en el tejido de la piel y de la mama y elimina parte de un bulto o la totalidad. Este tipo de biopsia se indica cuando no es posible una biopsia por punción (por ejemplo, porque no se palpa ningún bulto). También se puede hacer después de una biopsia por punción que no detecta cáncer para asegurarse del resultado.

Biopsia de mama estereotaxica: cuando se utilizan imágenes para guiar la colocación de la aguja, generalmente se coloca un clip para marcar el punto durante la biopsia.²²

IV.6. Estadificación del cáncer de mama

Cuando se diagnostica un cáncer, se le asigna un estadio. El estadio es un número del 0 al IV (a veces con subestadios indicados por letras) que refleja la extensión y la agresividad del cáncer:

- El estadio 0 se asigna a los cánceres de mama in situ, como el carcinoma ductal in situ. In situ significa «cáncer localizado». Es decir, el cáncer no ha invadido los tejidos circundantes ni se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- Los estadios I a III se asignan al cáncer que se ha diseminado a los tejidos del interior o de los alrededores de la mama (cáncer de mama localizado o regional).
- El estadio IV se asigna al cáncer de mama metastásico (cáncer que se ha diseminado desde la mama y los ganglios linfáticos de la axila a otras partes del cuerpo).

La estadificación del cáncer ayuda a determinar el tratamiento apropiado y el pronóstico.

En la determinación del estadio del cáncer de mama intervienen muchos factores, como en el sistema de clasificación TNM.²³

La clasificación TNM se basa en lo siguiente:

- Tamaño y extensión del tumor (T): el tamaño del cáncer, clasificado entre Tis y T4 (Tis se refiere a carcinoma in situ)
- Afectación de ganglios linfáticos (N): la extensión del cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos, con puntuación de N0 a N3
- Metástasis (M): si el cáncer se ha diseminado (metastatizado) a otros órganos, puntuado como M0 (ninguno) o M1 (se ha diseminado)

Otros factores de estadificación importantes son los siguientes:

- Grado: refleja lo anormales que se visualizan las células cancerosas bajo un microscopio, con puntuación de 1 a 3
- Estado de los receptores hormonales: si las células cancerosas tienen estrógeno, progesterona y/o receptores HER2
- Pruebas genéticas del cáncer (como la prueba Oncotype DX): para algunos cánceres de mama, cuántos genes anormales están presentes en el cáncer y cuáles son

El grado varía porque, aunque todas las células cancerosas tienen un aspecto anormal, algunas se ven más anormales que otras. Si las células cancerosas no se ven muy diferentes de las células normales, el cáncer se considera bien diferenciado. Si las células cancerosas tienen un aspecto muy anormal, se consideran indiferenciadas o poco diferenciadas. Los cánceres bien diferenciados tienden a crecer y diseminarse más lentamente que los cánceres no diferenciados o poco diferenciados. Los médicos asignan un grado a la mayoría de los cánceres basándose en estas y otras diferencias en la apariencia microscópica.

La presencia de receptores hormonales y de genes anormales en las células cancerosas afecta a la respuesta del cáncer a los diferentes tratamientos y al pronóstico.²³

IV.7. Pronóstico del cáncer de mama

En general, el pronóstico de la paciente depende de:

- Lo invasivo y lo grande que es el cáncer
- El tipo de cáncer
- Si se ha diseminado a los ganglios linfáticos

El número y la ubicación de los ganglios linfáticos que contienen células cancerosas es uno de los principales factores que determinan si el cáncer puede curarse y, de no ser así, cuánto tiempo vivirán las mujeres.

La tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer de mama (el porcentaje de mujeres que sobreviven 5 años después del diagnóstico) es del:

- 98,8 por ciento si el cáncer se mantiene en su sitio original (localizado)
- 85,5 por ciento si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos, pero no más lejos (regional)
- 27,4 si el cáncer se ha diseminado a lugares distantes (metástasis)
- El 54,5 por ciento si el cáncer no ha sido estadificado

El pronóstico para las mujeres con cáncer de mama tiende a ser peor si presentan alguna de las características siguientes:

- El diagnóstico de cáncer de mama se ha establecido entre los 20 y los 30 años de edad
- Tumores de gran tamaño
- Cáncer con células que se dividen rápidamente, como los tumores que no tienen bordes bien definidos o un cáncer que se ha diseminado por toda la mama
- Tumores que no presentan receptores de estrógenos o de progesterona
- Tumores con demasiados receptores HER2
- Presencia de una mutación génica de BRCA1

La presencia de la mutación génica BRCA2 probablemente no hace que el pronóstico del cáncer actual sea peor. Sin embargo, la presencia de cualquiera de

las dos mutaciones génicas BRCA aumenta el riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama.²⁴

IV.8. Prevención del cáncer de mama

Se puede recomendar el uso de fármacos que disminuyen el riesgo de cáncer de mama (quimioprevención) en las siguientes mujeres:

- Las que son mayores de 35 años y han sufrido anteriormente un carcinoma lobular in situ o han presentado una estructura de tejido anormal (hiperplasia atípica) en los conductos galactóforos o en las glándulas productoras de leche.
- Las que presentan las mutaciones genéticas BRCA1 o BRCA2 u otra mutación genética de alto riesgo
- Las que presentan un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama debido a su edad actual, la edad del inicio de la menstruación (menarquia), la edad de su primer parto, el número de familiares de primer grado con cáncer de mama y los resultados de anteriores biopsias de mama^{24, 25}

IV.9. Tratamiento del cáncer de mama

- Cirugía
- Radioterapia
- Fármacos bloqueantes de hormonas, quimioterapia o ambos

En general, el tratamiento del cáncer de mama se inicia después de evaluar a fondo el estado de la enfermedad de la afectada, aproximadamente pasada una semana o más después de la biopsia.

Las opciones de tratamiento dependen del estadio y del tipo de cáncer de mama y de los receptores que presente el cáncer en cuestión. Sin embargo, el tratamiento es complejo porque ciertas características de los diferentes tipos de cáncer de mama varían en gran medida, como por ejemplo los índices de crecimiento, su tendencia a extenderse (metastatizar) y su respuesta a varios tratamientos.

Todavía existen muchas incógnitas referentes al cáncer de mama. Por lo tanto, existen distintas opiniones sobre cuál es el tratamiento más apropiado para una mujer en particular.

Las preferencias de ella y de su médico influyen en las decisiones terapéuticas. Las mujeres con cáncer de mama tienen derecho a recibir una explicación clara de lo que se conoce acerca de la enfermedad y también de lo que aún se desconoce, así como a disponer de una completa descripción de las diferentes opciones de tratamiento. De esa manera pueden considerar las ventajas y desventajas de los diferentes tratamientos y aceptar o rechazar las distintas opciones que se les plantean. Perder parte o la totalidad de una mama puede ser un trauma emocional importante para la mujer. La paciente debe tener en cuenta cómo se siente con el tratamiento, ya que puede afectar profundamente a su integridad anatómica y a su sexualidad.

Se puede pedir o sugerir a la mujer con cáncer de mama que participe en estudios de investigación para un nuevo tratamiento. Los nuevos tratamientos tienen por objeto mejorar las posibilidades de supervivencia o la calidad de vida. Todas las mujeres que participan en un estudio de investigación reciben tratamiento, porque se compara un nuevo tratamiento con otros también eficaces. La mujer debe pedirle a su médico una explicación de los riesgos y posibles beneficios de su participación en el estudio para poder tomar una decisión basada en una completa y detallada información sobre el tema.

Por lo general el tratamiento consiste en una intervención quirúrgica y suele incluir radioterapia, quimioterapia y fármacos bloqueantes de las hormonas. Las mujeres pueden ser derivadas a un cirujano plástico o de reconstrucción, que puede extirpar el cáncer y reconstruir la mama en la misma intervención quirúrgica.^{25, 26}

IV.9.1. Cirugía

Se extirpa el tumor maligno y una cantidad variable del tejido circundante. Existen dos opciones principales para extirpar el tumor:

- Cirugía conservadora de mama más radioterapia

- Resección de la mama (mastectomía)

En las mujeres con cáncer invasivo (estadio I o superior) la mastectomía no es más eficaz que la cirugía conservadora más radioterapia, siempre y cuando se pueda extirpar todo el tumor durante la cirugía conservadora de mama. Durante la cirugía conservadora de la mama, los médicos extirpan el tumor más parte del tejido normal adyacente con objeto de reducir el riesgo de dejar tejido que pueda contener cáncer.

Antes de la intervención quirúrgica se puede dar quimioterapia para reducir el tumor antes de extirparlo. Este planteamiento permite a algunas mujeres someterse a una intervención quirúrgica conservadora de mama en vez de a una mastectomía.

IV.9.1.1. Cirugía conservadora de mama

La cirugía conservadora de mama trata de conservar intacta la mayor parte de mama posible (por razones estéticas). Sin embargo, para los médicos es más importante asegurarse de extirpar la totalidad del cáncer que correr el riesgo de dejar tejido que pueda contener cáncer.

Para la cirugía de conservación mamaria, los médicos primero determinan el tamaño del tumor y la cantidad de tejido circundante (lo que se conoce como márgenes) que debe extraerse. El tamaño de los márgenes se basa en el tamaño del tumor en relación con la mama. Después se extirpa quirúrgicamente el tumor con sus márgenes. El tejido de los márgenes se examina al microscopio para detectar la presencia de células cancerosas que se hayan diseminado fuera del tumor. Estos hallazgos ayudan a los médicos a decidir si se necesita tratamiento adicional.

Se utilizan varios términos (por ejemplo, tumorectomía, resección amplia, cuadrantectomía) para describir la cantidad de tejido mamario que se extirpa.

La cirugía conservadora de mama suele ir seguida de radioterapia.

La mayor ventaja de esta cirugía es fundamentalmente estética ya que ayuda a conservar la imagen corporal. Por tanto, cuando el tumor es grande en relación con el volumen de la mama, es menos probable que este tipo de cirugía sea de

alguna utilidad. En estos casos, extirpar el tumor y algunos tejidos normales circundantes significa eliminar la mayor parte de la mama. La cirugía conservadora de mama es, en general, más apropiada cuando los tumores son pequeños. En aproximadamente un 15 por ciento de los casos en los que se realiza esta cirugía, la cantidad de tejido que se extrae es tan pequeña que casi no se puede notar diferencia alguna entre la mama operada y la que no lo ha sido. No obstante, lo más frecuente es que la mama operada se reduzca un poco y su contorno sufra algunas alteraciones.

La quimioterapia, administrada para reducir el tamaño del tumor antes de extirparlo, puede permitir a algunas mujeres someterse a una cirugía conservadora de mama en lugar de una mastectomía.

IV.9.1.2. Mastectomía

La mastectomía es la otra principal opción quirúrgica. Existen varios tipos. En todos los tipos se elimina la totalidad del tejido mamario, pero los demás tejidos se pueden eliminar o bien dejar en su lugar y cuáles se eliminan y en qué cantidad depende del tipo de mastectomía:

- En la mastectomía con preservación de la piel se conserva el músculo localizado por debajo de la mama y suficiente piel para cubrir la herida. La reconstrucción de la mama es mucho más fácil si se conservan estos tejidos. Los ganglios linfáticos de la axila no se eliminan.
- La mastectomía conservadora del pezón es similar a la mastectomía conservadora de piel, además de que preserva el pezón y el área de la piel pigmentada que lo rodea (areola).
- La mastectomía simple respeta el músculo ubicado debajo de la mama (músculo pectoral) y los ganglios linfáticos de la axila.
- La mastectomía radical modificada consiste en la extirpación de algunos ganglios linfáticos de la axila, pero preservando el músculo localizado debajo de la mama.
- La mastectomía radical consiste en extirpar los ganglios linfáticos de la axila y el músculo localizado por debajo de la mama. Actualmente este

procedimiento se hace en muy pocos casos, únicamente cuando el cáncer ha invadido el músculo ubicado debajo de la mama.^{25, 26}

IV.9.1.3. Valoración de los ganglios linfáticos

Una red de vasos linfáticos y ganglios linfáticos (sistema linfático) drena el líquido del tejido de la mama (y de otras áreas del cuerpo). Los ganglios linfáticos están diseñados para atrapar células extrañas o anormales (como bacterias o células cancerosas) que pueden estar presentes en el fluido. Por lo tanto, las células del cáncer de mama a menudo llegan hasta los ganglios linfáticos situados cerca de la mama, como los de la axila. Por lo general, las células extrañas y anormales son destruidas. Sin embargo, las células cancerosas a veces continúan proliferando en los ganglios linfáticos o pasan a través de los ganglios hacia los vasos linfáticos y se diseminan a otras partes del cuerpo.

Los médicos examinan el estado de los ganglios linfáticos para determinar si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos de la axila. Si se detecta la presencia de cáncer en los ganglios linfáticos, es más probable que el cáncer se haya extendido a otras partes del cuerpo. En tales casos, puede requerirse un tratamiento distinto.

En primer lugar, el médico palpa la axila para comprobar si hay ganglios linfáticos agrandados. Dependiendo de lo que encuentre, puede indicar una o más de una de las pruebas siguientes:

- Una ecografía para comprobar si hay ganglios linfáticos que puedan estar agrandados
- Una biopsia (mediante la extirpación de un ganglio linfático o mediante la toma de una muestra de tejido con una aguja utilizando ecografía para guiar su colocación)
- Disección de ganglios linfáticos axilares: extirpación de numerosos ganglios linfáticos axilares (por lo general de 10 a 20)
- Disección de ganglios linfáticos centinelas: extirpación únicamente del ganglio o ganglios linfáticos hacia los que las células cancerosas tienen más probabilidad de diseminarse

Si palpa un ganglio linfático axilar agrandado o no está seguro de si los ganglios linfáticos están agrandados se indica una ecografía. Si se detecta un ganglio linfático agrandado, se inserta una aguja para extraer una muestra de tejido para ser examinado (aspiración con aguja fina o biopsia por punción con aguja gruesa). La ecografía se utiliza para guiar la localización de la aguja.

Si en la biopsia se detecta cáncer, puede ser necesaria una disección de ganglios linfáticos axilares. La extracción de muchos ganglios linfáticos axilares, incluso si contienen cáncer, no contribuye a su curación. Sin embargo, sí contribuye a extirpar el cáncer de la axila y ayuda a los médicos a decidir qué tratamiento utilizar. Los ganglios linfáticos axilares se evalúan de nuevo después de administrar la quimioterapia previa a la cirugía (denominada quimioterapia neoadyuvante). Si la quimioterapia es eficaz, es posible extirpar un solo ganglio, en lugar de muchos.

Si la biopsia practicada después de la ecografía no detecta cáncer, se realiza una biopsia de ganglio linfático centinela, porque incluso si no hay células cancerosas en una muestra de biopsia, estas pueden estar presentes en otras partes de un ganglio linfático.

Si el médico no palpa ningún ganglio linfático axilar agrandado, practica una biopsia de ganglio linfático centinela como parte de la intervención para extirpar el cáncer.

La biopsia de ganglio centinela por lo general se realiza en lugar de la disección de ganglios linfáticos axilares para valorar los ganglios linfáticos que, por lo demás, parecen normales. Para realizar una biopsia del ganglio centinela, se inyecta un colorante azul y/o una sustancia radiactiva en el pecho. Estas sustancias trazan la trayectoria desde la mama hasta el primer ganglio (o ganglios) linfático axilar. Luego, los médicos practican una pequeña incisión en la axila y buscan un ganglio linfático que se vea de color azul y/o emita una señal radiactiva (detectada por un dispositivo manual). Este ganglio linfático es el ganglio hacia el que las células cancerosas tienen más probabilidades de haberse diseminado. Este ganglio se llama ganglio linfático centinela porque es el primero en avisar de que el cáncer se ha diseminado. Este ganglio es extirpado y enviado a un

laboratorio para comprobar la presencia de cáncer. Más de un ganglio linfático puede verse de color azul y/o emitir una señal radiactiva y, por lo tanto, considerarse un ganglio linfático centinela. Una biopsia de ganglio linfático centinela puede implicar la extirpación incluso de cuatro ganglios linfáticos.

Si los ganglios linfáticos centinelas no contienen células cancerosas, no se extirpan los otros ganglios.

Si los ganglios centinela contienen cáncer, se puede realizar una disección de ganglios linfáticos axilares dependiendo de varios factores, tales como:

- Si se planifica una mastectomía
- El número de ganglios centinela presentes y si el cáncer se ha diseminado fuera de los ganglios

A veces, durante la cirugía para extirpar el tumor, los médicos descubren que el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos y se requiere una disección de los ganglios axilares. Antes de llevar a cabo la cirugía se le puede preguntar a la mujer si está dispuesta a dejar que el cirujano practique una cirugía más extensa en caso de que el cáncer se haya diseminado a los ganglios linfáticos. Si la respuesta es negativa, el segundo procedimiento quirúrgico (si es necesario) se hace más tarde.

A menudo, tras extirpar los ganglios linfáticos se producen problemas, porque queda afectado el drenaje del líquido de los tejidos. Como resultado, el líquido puede acumularse y causar hinchazón permanente (linfedema) del brazo o de la mano. Después de la cirugía, el riesgo de desarrollar linfedema continúa durante toda la vida. El movimiento de los brazos y los hombros puede verse limitado, lo que requiere fisioterapia. Cuantos más ganglios linfáticos se extirpen, peor será el linfedema. La biopsia del ganglio linfático centinela causa menos linfedema que la disección del ganglio linfático axilar.

Si se desarrolla linfedema, puede ser tratado por fisioterapeutas especialmente entrenados, que enseñan a la mujer afectada a realizar los masajes de la zona para ayudar a drenar el líquido acumulado, así como la forma de aplicar un vendaje que contribuya a prevenir que el líquido vuelva a acumularse. Se debe utilizar el brazo afectado con la mayor normalidad posible, excepto para levantar

objetos pesados, en cuyo caso deberá utilizarse el brazo no afectado. Se debe ejercitar el brazo diariamente siguiendo las instrucciones dadas y vendarlo todas las noches de manera indefinida.

Si se han extirpado ganglios linfáticos, se recomienda a la mujer que pregunte a los profesionales de la salud sobre la posibilidad de no insertar catéteres o agujas en las venas del brazo afectado ni medir la presión arterial en ese brazo. Estos procedimientos aumentan la probabilidad de que se desarrolle un linfedema o bien empeore un linfedema existente. También se le recomienda a la mujer que use guantes siempre que realice una tarea que pueda arañar o lesionar la piel de la mano y el brazo del lado en el que se ha practicado la cirugía. Evitar lesiones e infecciones puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar linfedema.

Otros problemas que pueden aparecer después de la extirpación de los ganglios linfáticos incluyen entumecimiento temporal o persistente, sensación constante de quemazón e infecciones.²⁶

IV.9.2. Radioterapia

La radioterapia destruye las células cancerosas en la zona en la que se ha extirpado el tumor y la zona circundante, incluidos los ganglios linfáticos cercanos. La radioterapia después de la mastectomía se indica si se cumplen las condiciones siguientes:

- El tumor mide 5 centímetros (2 pulgadas) o más.
- El cáncer se ha diseminado a uno o más ganglios linfáticos.
- El tejido que rodea al cáncer (los márgenes), que se extirpa junto con el cáncer durante la mastectomía, da positivo en la detección de cáncer.

En tales casos, la radioterapia reduce el riesgo de recidiva del cáncer cerca de la zona y en los ganglios linfáticos cercanos. También aumenta las posibilidades de supervivencia. Sin embargo, si las mujeres son mayores de 70 años y el cáncer tiene receptores de estrógenos, la radioterapia puede no ser necesaria. No reduce significativamente el riesgo de recurrencia ni aumenta las posibilidades de supervivencia de estas mujeres.

Los efectos secundarios de la radioterapia incluyen tumefacción en la mama, enrojecimiento y aparición de ampollas en la zona de piel tratada, así como cansancio. Por lo general, estos efectos desaparecen al cabo de varios meses, aunque pueden persistir hasta incluso 12 meses. Menos del 5 por ciento de las mujeres que reciben tratamiento con radioterapia tienen fracturas costales que, cuando se producen, ocasionan leves molestias. Aproximadamente, en un 1 por ciento los pulmones se inflaman levemente de 6 a 18 meses después de terminado el tratamiento con radioterapia. La inflamación produce una tos seca y dificultad respiratoria durante la actividad física que persiste hasta 6 semanas. Después de la radioterapia se puede desarrollar linfedema.

Se están estudiando nuevos procedimientos para mejorar la radioterapia. Muchos de ellos tienen como finalidad controlar la radiación dirigida al tumor con mayor precisión y evitar en el resto de la mama los efectos de la misma.²⁷

IV.9.3. Fármacos o sustancias

IV.9.3.1. Quimioterapia

La quimioterapia se utiliza para destruir o retardar la multiplicación de las células que se multiplican con rapidez. La quimioterapia de manera aislada no puede curar el cáncer de mama. Debe utilizarse conjuntamente con la cirugía o la radioterapia. Los fármacos antineoplásicos o quimioterápicos suelen administrarse en ciclos por vía intravenosa. A veces, también por vía oral. En general, un día de tratamiento va seguido de varias semanas de recuperación. La utilización de varios antineoplásicos es más eficaz que la de uno solo. La elección de los fármacos depende en parte de si se han detectado células cancerosas en los ganglios linfáticos cercanos a la mama.

Los fármacos usados habitualmente son ciclofosfamida, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, metotrexato y paclitaxel (véase Quimioterapia).

Los efectos secundarios (como vómitos, náuseas, caída del cabello y cansancio) varían según los fármacos que se estén utilizando. La quimioterapia puede causar esterilidad y menopausia precoz ya que destruye los óvulos en los ovarios. La quimioterapia también puede inhibir la producción de células sanguíneas en la médula ósea, y causar así anemia o hemorragia, o aumentar el

riesgo de infecciones. En este caso, se emplearán fármacos como filgrastim o pegfilgrastim, para estimular la producción de células sanguíneas por parte de la médula ósea.

IV.9.3.2. Fármacos que bloquean las hormonas

Los fármacos que bloquean las hormonas alteran las acciones de los estrógenos o de la progesterona, que estimulan el crecimiento de las células malignas (cancerosas) que cuentan con receptores de estrógenos y/o progesterona. Los fármacos que bloquean las hormonas pueden ser utilizados cuando las células malignas poseen estos receptores, a veces como sustitutos de la quimioterapia. Los beneficios de los fármacos bloqueantes de hormonas son mayores cuando las células cancerosas tienen tanto receptores de estrógeno como de progesterona y son casi tan buenos cuando solo están presentes receptores de estrógeno. Cuando solo están presentes receptores de progesterona, el beneficio es mínimo.

IV.9.3.2.1. Los fármacos bloqueantes de hormonas comprenden

Tamoxifeno: el tamoxifeno administrado por vía oral es un modulador selectivo del receptor de estrógenos. Se une con los receptores de estrógenos e inhibe el crecimiento del tejido mamario. En mujeres con cáncer y receptores de estrógenos positivos, el tamoxifeno, tomado durante 5 años, aumenta la probabilidad de supervivencia en cerca de un 25 por ciento, y 10 años de tratamiento pueden ser aún más eficaces. El tamoxifeno, que está relacionado con los estrógenos, presenta algunas de las ventajas y algunos de los riesgos que tiene la terapia con estrógenos cuando se toma tras la menopausia. Por ejemplo, disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mama en la otra mama. Puede disminuir el riesgo de osteoporosis y fracturas. Sin embargo, aumenta el riesgo de formación de trombos en las piernas y los pulmones. También aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de útero (cáncer de endometrio). Por lo tanto, si las mujeres que toman tamoxifeno tienen manchado o hemorragia vaginal, deben consultar a su médico. Sin embargo, la mejoría en la supervivencia después del cáncer de mama es mucho mayor que el riesgo de cáncer de endometrio. El tamoxifeno, a diferencia de la

terapia con estrógenos, puede empeorar la sequedad vaginal o los sofocos que aparecen después de la menopausia.

Inhibidores de la aromatasas: estos fármacos (anastrozol, exemestano y letrozol) inhiben la aromatasas (enzima que convierte algunas hormonas en estrógenos) y por lo tanto pueden disminuir la producción de estrógenos. En mujeres posmenopáusicas, estos fármacos pueden ser más eficaces que tamoxifeno. Se pueden administrar inhibidores de la aromatasas en lugar del tamoxifeno o después de haber completado el tratamiento con este último. Los inhibidores de la aromatasas pueden aumentar el riesgo de osteoporosis y de fracturas.

IV.9.3.3 Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son copias sintéticas (o versiones modificadas) de las sustancias naturales que forman parte del sistema inmunitario del organismo. Estos fármacos aumentan la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer.²⁸

IV.2. Definición de cáncer de mama triple negativo

En el consenso de St Gallen de 2011, se abordó un nuevo enfoque basado en las clasificaciones de la biología intrínseca de cada tumor para establecer los distintos tipos terapéuticos. Utilizando como método el array, se han clasificado subtipos tumorales de acuerdo con la expresión genética, pero, debido a que en diversas circunstancias no se contaba con dicha técnica y con el fin de simplificarla y hacerla más accesible, se implementó la clasificación de acuerdo con la definición inmunohistoquímica de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona, sobreexpresión o amplificación del HER2 y el índice de proliferación Ki67.³ Si bien esta nueva clasificación se asemeja pero no imita a los subtipos intrínsecos, ofrece una aproximación conveniente para la práctica diaria.⁶¹

El cáncer de mama triple negativo es un término que históricamente se ha aplicado a los cánceres que carecen de expresión del receptor de estrógeno, el receptor de progesterona y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Tiende a comportarse de manera más agresiva que otros tipos de cáncer de mama. A diferencia de otros subtipos de cáncer de mama, no hay

tratamientos específicos aprobados disponibles, aunque la inmunoterapia (en combinación con quimioterapia) está disponible para aquellos con tumores triple negativos avanzado que expresa el ligando 1 de muerte celular programada (PD - L1). Para los fines de esta revisión, consideramos «triple negativo» a los cánceres que tienen menos del 1 por ciento de expresión de receptor de estrógeno y receptor de progesterona según lo determinado por inmunohistoquímica, y que son, para HER2, 0 a 1+ por inmunohistoquímica o 2+ e hibridación fluorescente in situ negativa (no amplificada), de acuerdo con las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica.^{33,34,35}

IV.2.1. Epidemiología

Los tumores de mama triple negativos (TNBC) representan aproximadamente el 15 por ciento de los cánceres de mama diagnosticados en todo el mundo, lo que equivale a casi 200,000 casos cada año.³⁶ En comparación con el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, el TNBC se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres menores de 40 años. Además, TNBC parece ser relativamente más común entre las mujeres negras en comparación con las mujeres blancas.³⁷

Los factores de riesgo asociados con el diagnóstico de TNBC incluyen:

- Estado positivo de la mutación del gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA): hasta el 20 por ciento de los pacientes con tumores triple negativos albergan una mutación del BRCA, particularmente en BRCA1.³⁸ Por el contrario, menos del 6 por ciento de todos los cánceres de mama están asociados con una mutación BRCA. Ante este hallazgo, cualquier paciente con enfermedad triple negativa debe recibir una referencia a un asesor genético para analizar las pruebas de línea germinal BRCA.³⁹ Además, cualquier paciente de 60 años o menos con tumor triple negativo debe someterse a una prueba de línea germinal BRCA.

- Raza: varios estudios basados en la población han encontrado que las mujeres afroamericanas tienen un mayor riesgo de TNBC en comparación con las mujeres no afroamericanas.^{40,41} Sin embargo, las mujeres afroamericanas

ciertamente pueden tener una enfermedad receptores estrógeno y/o HER2 positiva, y es esencial analizar sus tumores para detectar estos marcadores.

- Estado premenopáusico: el estado premenopáusico se ha asociado con una mayor incidencia de diagnóstico de tumores triple negativos en comparación con el estado posmenopáusico.⁴² Al igual que con las mujeres afroamericanas, las mujeres premenopáusicas con frecuencia pueden tener enfermedad receptores estrógeno y/o HER2 positiva, y es esencial analizar sus tumores para detectar estos marcadores.

- Otros factores: los estudios han sugerido relaciones entre otros factores, como la obesidad y una edad temprana del primer embarazo con un mayor riesgo de, mientras que la lactancia materna y la paridad pueden estar asociadas con menores riesgos.⁴³ Sin embargo, estos factores están menos validados y rara vez tienen en cuenta las consideraciones clínicas.

IV.2.2. Presentación clínica

El cáncer de mama triple negativos se presenta con un crecimiento rápido y tiene más probabilidad de ser diagnosticados clínicamente en lugar de mamográficamente que los cánceres receptores de estrógeno positivos⁴⁴ o como cánceres de intervalo entre mamografías⁴⁵. Sin embargo, las diferencias intrínsecas en la densidad del tejido mamario entre las mujeres diagnosticadas con tumores triple negativos también pueden explicar estas diferencias en la presentación.

IV.2.3. Clasificación molecular

Inicialmente, la subclasificación de los tumores incluía la de «basal-like», que únicamente se distinguía por su perfil genético ya que expresaba genes similares a los que tenían las células basales de la mama normal, como las citoqueratinas 5 y 17. Por tanto, los expertos clasificaban esta entidad dentro del fenotipo de los tumores triple negativos tomando a ambos como sinónimos. Pero, con el tiempo esta idea se fue aclarando.⁴⁶

En 2010, Lehmann y colaboradores publicaron un estudio en donde, mediante la expresión genética tumoral, se reconocen 6 subtipos: basal like 1 (BL1), el cual se vio enriquecido en los caminos de división celular con valores elevados del Ki67, lo que podría sugerir una buena respuesta a agentes antimitóticos como los taxanos; el basal like 2 (BL2), involucrado en el señalamiento de los factores de crecimiento; Inmunomodulador (IM) vinculado, como su nombre lo indica, en la modulación inmunológica, ya sea en el señalamiento de células inmunes o de citoqueratinas, presentación de antígenos, etc; Mesenquimal (M) y Mesenquimal-like (MSL), involucrados en procesos de motilidad y diferenciación celular, también se distingue por la baja expresión de claudinas 3, 4 y 7 y por último el receptor de andrógenos luminal (LAR), involucrado en la regulación hormonal y síntesis de andrógenos, que, a diferencia de los demás, no expresa citoqueratinas basales sino lumbales.⁴⁷

Posteriormente a dichos hallazgos, Burstein y colaboradores publicaron una nueva revisión de la subclasificación molecular donde se identificaron, mediante técnicas de expresión genética, 4 clusters que integran a los 6 previamente descritos por Lehmann: Receptor Androgénico/Luminal (LAR), Mesenquimal (mes), Basal-Like inmunosuprimido: downregulation de linfocitos T, B y NK (BLIS); y Basal-Like inmuno activado: upregulation de linfocitos T, por NK (BLIA). De esta forma, el 1er cluster integra los tumores LAR descritos por Lehmann, el 2do cluster integra los tumores mesenquimales y algunos mesenquimales-like (claudin-low), y el 3er y 4to clusters integran los basal-like. Finalmente, los demás tumores claudin-low/mesenquimales like pertenecen al cluster 3 y los tumores inmunomoduladores pertenecen a los clusters 2 y 4. A su vez, se analizaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad, observándose que los tumores BLIS presentaron el peor pronóstico y los tumores BLIA el mejor pronóstico sobre los demás subtipos.⁴⁸

IV.2.4. Tratamiento del cáncer de mama triple negativo

Tal como se ha mencionado con anterioridad, al carecer este tipo de tumores de receptores hormonales y HER2, no presentan, al menos actualmente, una

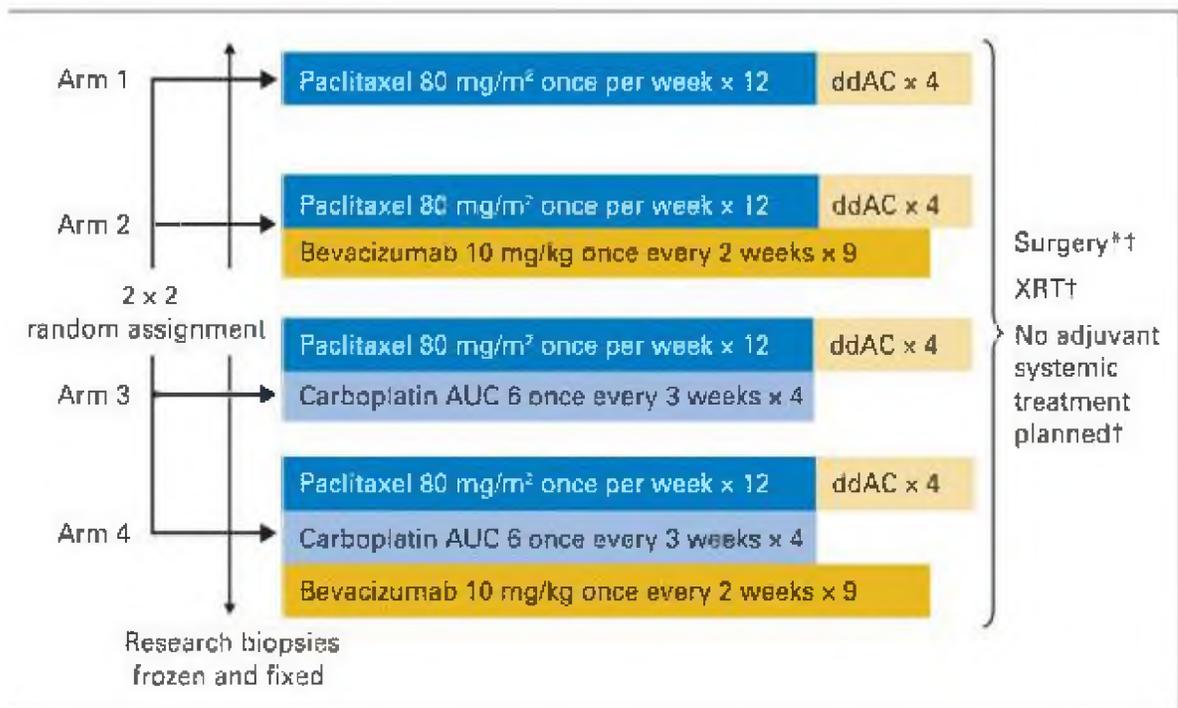
terapia dirigida. Su biología es, además, de naturaleza agresiva, y, por más que respondan mejor que los otros subtipos a los tratamientos con quimioterapia, el pronóstico continúa siendo pobre: tienen menores intervalos de sobrevida libre y enfermedad metastásica altamente agresiva. En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, inicialmente uno podría plantearse realizar un tratamiento radical por la agresividad y el pronóstico desfavorable que presenta este tipo de tumores. Sin embargo, se han realizado varios estudios en donde se evalúa la tasa de recurrencias loco-regionales cuando se opta por un tratamiento conservador, y se ha observado que no hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia entre los distintos subtipos tumorales.⁴⁸ Es por ello por lo que, hoy en día, a pesar de conocer que esta estirpe histológica presenta mal pronóstico, se opta por realizar un tratamiento conservador siempre y cuando cumpla los requisitos necesarios, como en cualquier otro subtipo tumoral.

IV.2.4.1. Tratamiento neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante se utiliza para el tratamiento del cáncer localmente avanzado con el objetivo de lograr una cirugía conservadora o para pacientes que tienen contraindicada la cirugía al momento del diagnóstico. Además, otra ventaja de esta terapia es que permite evaluar la quimiosensibilidad a distintos agentes en particular. Lo llamativo en la investigación de los fármacos a utilizar en cada terapia es que, a diferencia de la adyuvante donde principalmente se evalúa el tiempo libre de enfermedad/recurrencia, en la neoadyuvante se puede evaluar directamente el impacto de los fármacos sobre la respuesta patológica completa.⁴⁹ A pesar de la gran cantidad y diversidad de estudios, aún no se encuentra totalmente establecido el tratamiento estándar neoadyuvante. Quedan pendientes interrogantes como el rol de los platinos, la quimioterapia de base óptima y los beneficios del tratamiento luego de la cirugía. Teniendo en cuenta que actualmente las terapias de base más utilizadas para la quimioterapia neoadyuvante son las basadas en antraciclinas más taxanos.

IV.2.4.2. Tratamiento neoadyuvante con agentes platinados

Los tumores asociados a mutación del BCRA 1/2 difieren de los cánceres no hereditarios en cuanto al grado tumoral, apariencia histológica y presencia de otras mutaciones somáticas que puedan estar asociadas. El 80 por ciento de los cánceres de mama relacionados con mutación del BRCA son triples negativos, y, a su vez, el 20 por ciento de los tumores triple negativos se asocian a mutación del BRCA.⁵⁰ BRCA 1 y 2 son genes supresores de tumores encargados de codificar proteínas que intervienen en la reparación del ADN de doble cadena a través de la vía de la recombinación homóloga. Es fundamentalmente en este sector donde se han llevado a cabo las investigaciones.⁵⁰ Debido a la presencia de dicho déficit en la reparación celular, comenzaron a estudiarse tratamientos con drogas citotóxicas, como son los platinos.



IV.2.4.3. Tratamiento sistémico adyuvante

Como se ha mencionado con anterioridad, en la actualidad, la única herramienta para el tratamiento sistémico de estos tumores es la quimioterapia, debido a la falta de expresión de receptores hormonales y HER2.

La elección entre indicar o no quimioterapia y del tipo a utilizar se basa en las características de cada paciente y tumor en particular. Como bien conocemos, se deben tener en cuenta la presencia o no de comorbilidades, la edad, los efectos adversos esperables de cada droga y su efecto sobre la calidad de vida y morbilidad de la paciente. Preferentemente, el tratamiento debe iniciarse dentro de las 2 a 6 semanas de la cirugía, ya que se ha visto que su eficacia decrece pasadas las 12 semanas.⁶²

Los primeros estudios de la década de 1970 comenzaron a analizar el agregado de quimioterapia al tratamiento local del cáncer de mama Triple Negativo. El uso de quimioterapia combinada ha sido revisado durante varios años, determinándose que se asocia con reducción en la recurrencia y mortalidad de esa patología. En dichos estudios también se han evaluado las distintas respuestas a la quimioterapia adyuvante entre tumores con y sin expresión de receptores hormonales, observándose también que aquellos que no expresan dichos receptores presentan mayor tasa de respuesta inicial al tratamiento.⁶³

Según el consenso de St Gallen de 2015, el tratamiento adyuvante del subtipo triple negativo debería incluir antraciclinas y taxanos. Si bien algunos expertos consideran realizar tratamiento con platinos ante presencia de mutación BRCA, aunque no existan aún estudios randomizados que lo avalen, muchos sostuvieron realizar únicamente terapia con antraciclinas y taxanos.⁶⁴

Para aquellas pacientes que no hayan recibido tratamiento neoadyuvante, las guías de la ESMO recomiendan realizar tratamiento adyuvante (excepto casos particulares con ciertos subtipos histológicos, a saber: secretor juvenil, apocrino o adenoide quístico). Sin embargo, existen controversias en el caso de aquellas pacientes que se presentan con tumores pequeños (<0,5 cm) y sin compromiso axilar en donde la decisión deberá ser individualizada.⁶⁵

IV.2.4.3.1. Inicios en el tratamiento quimioterápico adyuvante

La evidencia inicial que avaló el beneficio del uso de la quimioterapia sistémica luego del tratamiento quirúrgico fue el primer trial randomizado realizado por el NSABP (B-01) en 1958 en donde se evidenció mayor tasa de supervivencia libre de

enfermedad y sobrevida global con la administración de tiotepa. Sin embargo, dichos hallazgos fueron ignorados por varios expertos de la época ya que no cumplían con sus expectativas de que todas las pacientes debían ser curadas por dicha terapia. Recién en 1972 se publicó el segundo trial, también realizado por el NSABP (B-05), en donde se intentó probar nuevamente la teoría del tratamiento adyuvante administrando melfalan por dos años. Nuevamente se evidenció mayor sobrevida en pacientes que recibían el tratamiento sistémico. Posteriormente, en Milán, Italia, se realizó otro trial administrando ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF) a lo largo de un año, donde nuevamente se observó mayor tasa de sobrevida en pacientes que recibían dicho tratamiento. Luego se redujo dicho tratamiento a 6 meses sin que se modificara la sobrevida de las pacientes, convirtiéndose entonces en el tratamiento adyuvante de elección para el cáncer de mama con compromiso axilar.⁶³

El «Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group» realizó un metaanálisis en donde se demostró que la administración de poliquimioterapia, principalmente CMF luego del tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales reduce las tasas de recidiva y de muerte en un 24 por ciento y 14 por ciento respectivamente.⁶⁴

IV.2.4.3.2. Antraciclinas

Con el paso de los años se demostró en ensayos prospectivos randomizados que el agregado de antraciclinas al tratamiento sistémico era aún más efectivo que el tratamiento con CMF. Si bien el beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos no difiere tanto (3% a los 5 años y 4% a los 10 años), se deben tener en cuenta los efectos adversos de cada droga en particular, prestando especial atención a la cardiotoxicidad producido por las antraciclinas (epirubicina o doxorubicina), siendo su empleo individualizado según cada paciente.⁶⁵

En uno de los estudios del NSBAP (B-11), se estudiaron las diferencias en la sobrevida agregando antraciclinas con dos brazos de tratamiento: doxorubicina / melfalan / 5-fluorouracilo vs melfalan / 5-fluorouracilo, observándose mayor tasa

de supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global a lo largo de 6 años en el grupo que recibió doxorubicina.⁶³

Los ensayos del NSBAP (B-15) y (B-23) demostraron que la administración de 4 ciclos de doxorubicina / ciclofosfamida (AC) presenta la misma tasa de supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global que la administración de 6 ciclos de CMF (supervivencia libre de enfermedad del 62 % y 63 % respectivamente y sobrevida global del 83 % y 82 respectivamente).

Debido a que el régimen de tratamiento con AC por 4 ciclos presenta menor duración y, por ende, las pacientes estarían menos expuestas a los efectos adversos farmacológicos, el mismo se convirtió en la opción más utilizada. Ningún tratamiento quimioterápico administrado en 4 ciclos demostró superioridad al tratamiento con AC.⁶³

IV.2.4.3.3. Incorporación de taxanos

Los taxanos fueron incorporados alrededor de 1990 inicialmente como tratamiento de la enfermedad metastásica y posteriormente como tratamiento adyuvante, conociendo que se trata de una droga que no produce interferencia cruzada con las antraciclinas.

Uno de los primeros estudios más significativos que se realizaron tuvo como objetivo evaluar si existe mayor beneficio con los 4 ciclos de AC aumentando la dosis de doxorubicina o bien agregando paclitaxel al régimen quimioterápico en pacientes con estadios I a III con compromiso axilar (sabiendo que el aumento de la dosis de ciclofosfamida no demostró mayores resultados). El aumento en la dosis de doxorubicina no solo no demostró cambios en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni en la sobrevida global (SG) sino que también se relacionó con mayor incidencia de toxicidad hematológica, estomatitis y cardiotoxicidad a largo plazo (a 5 años, la SLE fue del 69 %, 66 % y 67 % para dosis de 60,75 y 90 mg/m²; y la tasa de SG fue del 79 %, 79 % y 77 % respectivamente).⁶⁶

Respecto del tratamiento con 4 ciclos de paclitaxel, se evidenció una disminución del Hazard ratio para la recurrencia de un 17 por ciento y del 18 por ciento. La diferencia absoluta al año en la SLE y SG en las pacientes que

recibieron AC / paclitaxel vs AC solo fue del 3 por ciento y 1 por ciento respectivamente. A los 5 años hubo una mejoría del 5 por ciento sobre la SLE y del 3 por ciento para la SG.⁶⁶

Un estudio similar que se llevó a cabo posteriormente también comparó las diferencias en la sobrevida en el tratamiento con AC vs AC seguido por paclitaxel. Nuevamente se demostró que agregando paclitaxel posterior al tratamiento con AC mejoraba la sobrevida: la SLE a 5 años fue del 76 por ciento vs 72 por ciento. Sin embargo, la mejoría en la SG no fue estadísticamente significativa.⁶⁷

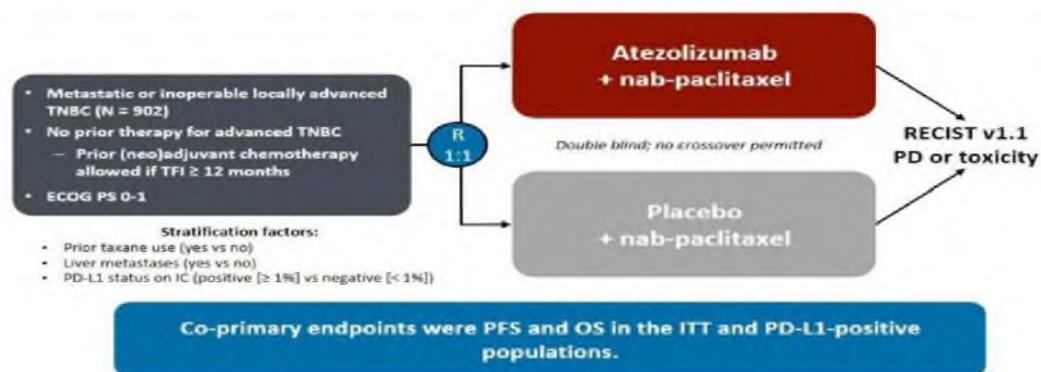
IV.2.4.3.4. Opciones de tratamiento para cáncer de mama tripe negativo avanzado

En pacientes con cáncer de mama triple negativo, la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) ocurre principalmente en las células inmunitarias que infiltran el tumor en lugar de en las células tumorales^{9,10} y puede inhibir las respuestas inmunitarias contra el cáncer.^{11,12} Por lo tanto, la inhibición de la muerte programada 1 (PD-1) y PD-L1 puede ser una estrategia de tratamiento útil.⁶⁻⁸

Atezolizumab se dirige selectivamente a PD-L1 para evitar la interacción con los receptores PD-1 y B7-1 (una proteína coestimuladora de la superficie celular), revertiendo la supresión de las células T. El atezolizumab como agente único está aprobado para el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).^{13,14} Atezolizumab también ha demostrado tener un buen perfil de seguridad y actividad clínica en pacientes con otros tumores sólidos,¹² incluido el cáncer de mama triple negativo.¹⁵ La quimioterapia puede mejorar la liberación de antígenos tumorales y las respuestas antitumorales a la inhibición del punto de control inmunitario. Los taxanos en particular pueden activar adicionalmente la actividad del receptor tipo toll y promover la actividad de las células dendríticas.¹⁶ Se seleccionó el paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (NAB) como socio porque, en el momento en que se diseñó el ensayo, la premedicación con glucocorticoides que se requiere con paclitaxel a base de solvente (según la etiqueta) se había planteado la hipótesis de que afectaba la actividad de la inmunoterapia.¹⁷

El perfil de seguridad y la actividad de atezolizumab con nab-paclitaxel se han demostrado en pacientes con NSCLC avanzado (en estudios de fase 1b y 3) y aquellos con cáncer de mama triple negativo (en un estudio de fase 1b).¹⁸⁻²⁰ El estudio de fase 1b que involucró a pacientes con cáncer de mama mostró que los efectos inmunodinámicos mediados por atezolizumab no se anularon con la administración concomitante de nab-paclitaxel.²⁰ Esto de estudio en el ensayo IMpassion130, un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de primera línea atezolizumab más nab-paclitaxel, en comparación con placebo más nab-paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico o localmente avanzado.

Atezolizumab + nab-Paclitaxel for Advanced TNBC *IMpassion130 Study Design*



Schmid P, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2108-2121; Schmid P, et al. *Ann Oncol*. 2018;29. Abstract LBA1.

IV.2.5. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante

Las respuestas anatomopatológicas a la quimioterapia neoadyuvante incluyen un amplio espectro de alteraciones histológicas en la zona del tumor mamario y en los ganglios axilares, que van desde la respuesta total de la neoplasia al tratamiento (respuesta completa patológica), la respuesta parcial, la no respuesta e incluso la progresión de la enfermedad. La respuesta completa patológica se ha relacionado de forma variable con la tendencia a una mejor respuesta a

quimioterapia neoadyuvante a largo plazo. Por ello, es importante definir los criterios de evaluación de la respuesta completa patológica y de la respuesta parcial o no respuesta.⁵¹ Desde que nació la quimioterapia neoadyuvante como tratamiento terapéutico, se han propuesto múltiples sistemas de gradación de respuesta en el cáncer de mama.

La valoración patológica de la pieza quirúrgica es el método de elección para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Las guías internacionales recomiendan aplicar el sistema de «residual breast cancer burden».⁵²

IV.2.5.1. Sistema residual breast cancer burden (RCB)

Se trata de calcular la carga residual tumoral y así, establecer una predicción de supervivencia libre de metástasis. Emplea una serie de características anatomopatológicas combinándose con un índice matemático compuesto para definir cuatro categorías diferentes. Incluye un amplio rango de respuestas que abarca desde una respuesta completa patológica hasta una resistencia franca.

Se basa en los siguientes parámetros:

- El tamaño bidimensional del tumor residual o lecho tumoral primario se obtiene midiendo las dos dimensiones mayores de la neoplasia tumoral en milímetros (en caso de ser multicéntrico, tomamos el tamaño del nódulo mayor).
- La proporción de neoplasia residual (tanto invasora como in situ), expresado en porcentajes, según la distribución de la celularidad tumoral sobre el lecho tumoral.
- El número de ganglios linfáticos axilares afectados por metástasis y el diámetro de la metástasis mayor en un ganglio linfático.

El sistema de clasificación RCB, provee una predicción más refinada y parece añadir un poderoso significado pronóstico cuando se compara con la clasificación “y” patológica post tratamiento de la American Joint Committee of Cancer. Actualmente, es uno de los sistemas más recomendados a nivel internacional, ya que tiene significado pronóstico reproducible a largo plazo.⁵³

Es un sistema que requiere experiencia y entrenamiento para poder realizar el cálculo del porcentaje tumoral infiltrante o in situ, y una vez adquiridas estas cualidades, es totalmente reproducible.

La carga tumoral sitúa las pacientes en una gráfica de predicción de supervivencia libre de metástasis. Se divide en las siguientes categorías o clases según sea respuesta total o enfermedad residual con espectro pronóstico (respuesta cercana a respuesta completa patológica o RCB-I: buen pronóstico comparado con RCB-III):

- RCB-0 (respuesta completa patológica): no hay carcinoma en mama ni metástasis en ganglios linfáticos. Se asocia a buen pronóstico y a un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la media de supervivencia.
- RCB-I: presencia de cáncer residual mínimo.
- RCB-II: presencia de cáncer residual moderado.
- RCB-III: presencia de extensa enfermedad residual, resistente a QTN. Las pacientes incluidas en este grupo tienen peor pronóstico.

IV.2.5.2. Respuesta completa patológica como predictor de sobrevida

Si bien los tumores triple negativos cuentan hoy en día con el subtipo de mayor mortalidad, se ha demostrado que con el tratamiento neoadyuvante existen mejores tasas de respuesta patológica completa en estas pacientes en comparación con los luminales.⁵⁴

Uno de los estudios más grandes, que tuvo como objetivo comparar las respuestas a la neoadyuvancia y la sobrevida según el subtipo tumoral, reclutó 1,118 pacientes en un período comprendido entre 1985 y 2004 en el MD Anderson Cancer Center.⁵⁵ El 23 por ciento de las pacientes tenía tumores triple negativos. De todas estas pacientes, el 15 por ciento logró una respuesta completa patológica, comparado con un 85 por ciento que tuvo enfermedad residual. Se observó que las tasas de respuesta completa patológica eran mayores en tumores triple negativos. En lo que respecta a la sobrevida, las pacientes con tumores triple negativos tuvieron menor supervivencia libre de enfermedad y menor sobrevida global.

Aquellas pacientes con tumores triple negativos y enfermedad residual luego de la neoadyuvancia tuvieron significativamente menor sobrevida global que los otros subtipos. De todas formas, cuando se lograba la respuesta completa patológica en triple negativos, las pacientes tenían sobrevida similar al resto de subtipos.

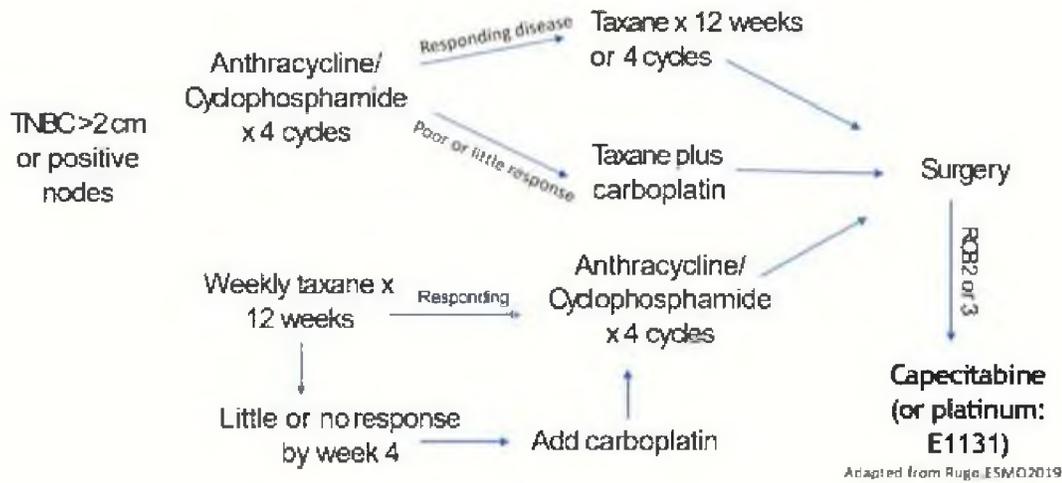
Lo que también pudieron objetivar en este estudio es que el riesgo de recurrencia es altamente tiempo-dependiente, para los tumores triple negativos y no triple negativos. El riesgo de recaída y de muerte es dramáticamente peor en los primeros 3 años para los tumores triple negativos, mientras que, pasados los 3 años de seguimiento, las curvas comienzan a acercarse hasta cruzarse, suponiendo mayor riesgo de recaída para los otros subtipos tumorales.

A su vez, las pacientes con tumores triple negativos tuvieron mayores tasas de recurrencia a nivel visceral y tejidos blandos que a nivel óseo, a diferencia de lo que sucede con tumores con expresión de receptores de estrógeno y progesterona. La sobrevida luego de una recurrencia en tumores triple negativos fue también menor que en los otros subtipos.

Como conclusiones de dicho estudio, las pacientes con tumores triple negativos, a diferencia de los otros subtipos, tuvieron mayor tasa de respuesta completa patológica y, por tanto, un pronóstico más favorable. Sin embargo, las que tuvieron enfermedad residual tuvieron menor sobrevida, especialmente en los primeros 3 años del seguimiento.⁵⁵

A su vez, las tasas de respuesta completa patológica varían de acuerdo con el subtipo tumoral dentro de los tumores triple negativos. Se ha realizado un estudio con el fin de evaluar la respuesta completa patológica según los subtipos clasificados por Lehmann; se reclutaron 130 pacientes, de las cuales el 28 por ciento obtuvo una respuesta completa patológica, y se observó que el subtipo BL1 fue el que obtuvo mayores tasas, a diferencia de los subtipos LAR y BL2 que fueron los que menor tasa tuvieron (52% vs 10% y 0%). Debido a la pequeña muestra, no se logró el cálculo de la sobrevida en todos los subtipos, pero se vio que las pacientes con subtipo LAR, a pesar de tener baja tasa de respuesta completa patológica, fueron las que mejor sobrevida tuvo y que el subtipo M fue el de menor sobrevida.⁵⁶

**CÁNCER MAMA TRIPLE NEGATIVO
ESTATEGIA DE TRATAMIENTO**



V. HIPÓTESIS

La prevalencia de pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2017-2021, es bajo.

VI. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Cáncer de mama triple negativo	Grupo de cánceres heterogéneos subtipo de carcinoma infiltrante de mama.	<ul style="list-style-type: none"> - Basal-like 1 y 2 (bl1 y bl2) -Inmunomodulador -Mesenquimático -Mesenquimático stem-like -Luminal receptor androgénico 	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta el momento en que se hace el cálculo o hasta la fecha de su fallecimiento si fuera el caso	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación	<ul style="list-style-type: none"> - Masculino - Femenino 	Nominal

	genética.		
Respuesta patológica	Estado de la enfermedad luego del tratamiento aplicado.	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta completa - Respuesta parcial - Progresión 	Nominal
Tratamiento neoyuante	Grupo de medicamentos aplicados en pacientes oncológicos antes de algún procedimiento quirúrgico.	<ul style="list-style-type: none"> - Antraciclinas solo - Taxano solo -Antraciclinas más taxano -Platino añadido - Otro 	Nominal
Tratamiento con platinos	Medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer que se unen a las bases de guanina de las hebras de ADN, formando un puente de platino.	<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino - Oxaliplatino - Carboplatino - Otros 	Nominal
Tratamiento adyuvante	Terapia medicamentosa recibida luego de algún procedimiento quirúrgico.	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia - Radioterapia - Ambos - Ninguno 	Nominal
Recurrencia en respuesta completa	Evidencia de enfermedad luego de un periodo libre de la misma.	<ul style="list-style-type: none"> - Local - Regional - A distancia -Mama 	Nominal

		contralateral	
Estatus vital	Condiciones en la que se encuentra el paciente tras la alta medica	- Vivo: *Libre de enfermedad * Recurrencia - Muerto	Nominal

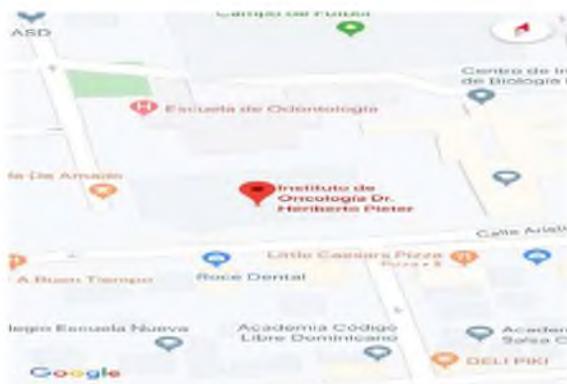
VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo con el objetivo de determinar la prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021 (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

VII.2. Área de estudio

La investigación se realizó en la Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, localizada en el segundo nivel del centro, que está ubicado en la Avenida Bernardo Correa y Cidrón número 1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado, al norte, por la Avenida José Contreras; al sur, por la Avenida Bernardo Correa y Cidrón; al este, por la Avenida Santo Tomás de Aquino y al Oeste, por la Calle Rafael Augusto Sánchez Ravelo (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

VII.3. El Universo

El universo estuvo compuesto por todos los pacientes ingresados con diagnóstico de cáncer de mama (2,896 casos), con fines de ser evaluados y tratados en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2017-2021.

VII.4. Muestra

La muestra estuvo representada por los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2017-2021.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Cáncer de mama triple negativo
2. Ambos sexos
3. No se discriminó edad

VII.5.2. De exclusión

1. Expedientes clínicos no recuperables
2. Expedientes clínicos incompletos
3. Pacientes recibieron cirugía de inicio
4. Pacientes progresaron durante el tratamiento

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un formulario que contiene 11 preguntas, 2 abiertas y 9 cerradas. Contiene datos sociodemográficos, tales como: edad, sexo y datos sobre cáncer de mama triple negativo, que incluye: tipo de tratamiento, tratamiento recibido antes de cirugía, tratamiento recibido después de cirugía, respuesta patológica al tratamiento y estado actual (Ver anexo XIII. 2. Instrumento recolección de datos).

VII.7. Procedimiento

Después de contar con el permiso de la oficina de residencias médicas en la UNPHU, se procedió a solicitar el consentimiento verbal con el Jefe de Enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, para proceder a recoger los datos. Valiéndome también de la consulta de bibliografías que aportan más conocimientos sobre el tema. Para recolectar la información, los expedientes clínicos fueron clasificados por año, desde el 2017 hasta el 2021 y llenados por el sustentante en mayo, 2023 (Ver anexo XIII. 1 Cronograma).

VII.8. Tabulación

Tabulación simple procesada en las herramientas de Microsoft Office 2010, Word y Excel, para su presentación. Teniendo en cuenta, en todo momento, cumplir con los objetivos del estudio a cabalidad.

VII.9. Análisis

Los datos obtenidos fueron analizados por medio de frecuencias simples.

VII.10. Consideraciones éticas

Los aspectos éticos fueron respetados ya que en ningún momento se utilizaron los datos de índole personal que pudiesen revelar la identidad de ningún miembro de nuestra población de estudio. Las informaciones encontradas no serán divulgadas en otras investigaciones, por lo que la confidencialidad, respeto y justicia se mantuvieron en todo momento.

VIII. RESULTADOS

Tabla I: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, distribución de casos de cáncer de mama:

Cáncer de mama triple negativo	Frecuencia	%
Si	35	1.2
No	2861	98.8
Total	2896	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

Tabla II: Prevalencia de respuesta patológica en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, distribución de casos por años:

Años	Distribución							
	Completa	%	Parcial	%	Progresión	%	Total	%
2017	4	7.4	5	9.3	6	11.1	15	28
2018	2	3.7	3	5.6	2	3.7	7	13
2019	4	7.4	6	11.1	3	5.6	13	24
2020	2	3.7	2	3.7	5	9.3	9	17
2021	3	5.6	4	7.4	3	5.6	10	19
Total	15	27.8	20	37.0	19	35.2	54	100

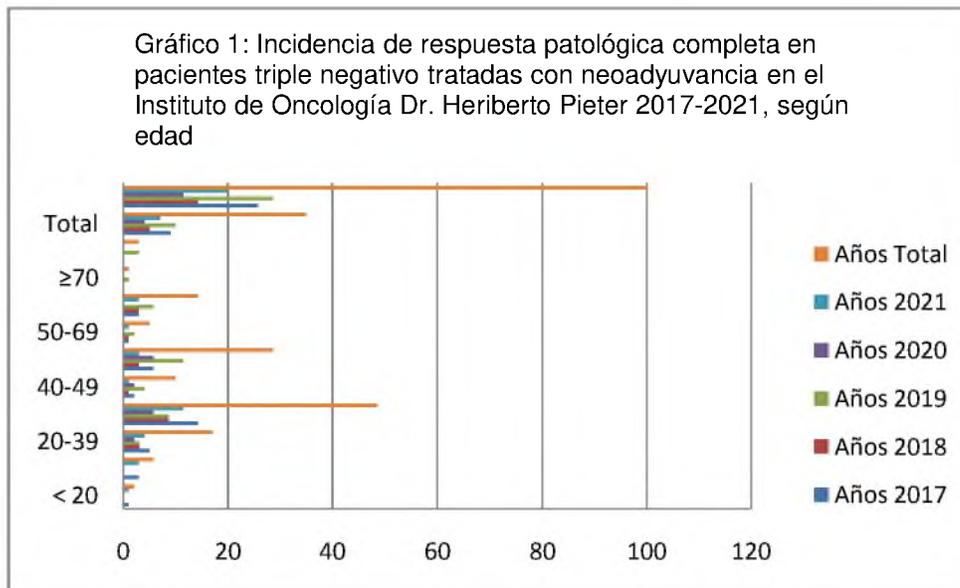
Fuente: Expedientes clínicos

Tabla III: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según edad:

Edad	Frecuencia	%
< 20	1	6.7
20-39	7	46.7
40-49	4	26.7
50-69	2	13.3
≥70	1	6.7
Total	15	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

La edad en que se presentaron más pacientes con cáncer de mama triple negativo fue en el grupo de 20 a 39 años con un 46.7 por ciento.



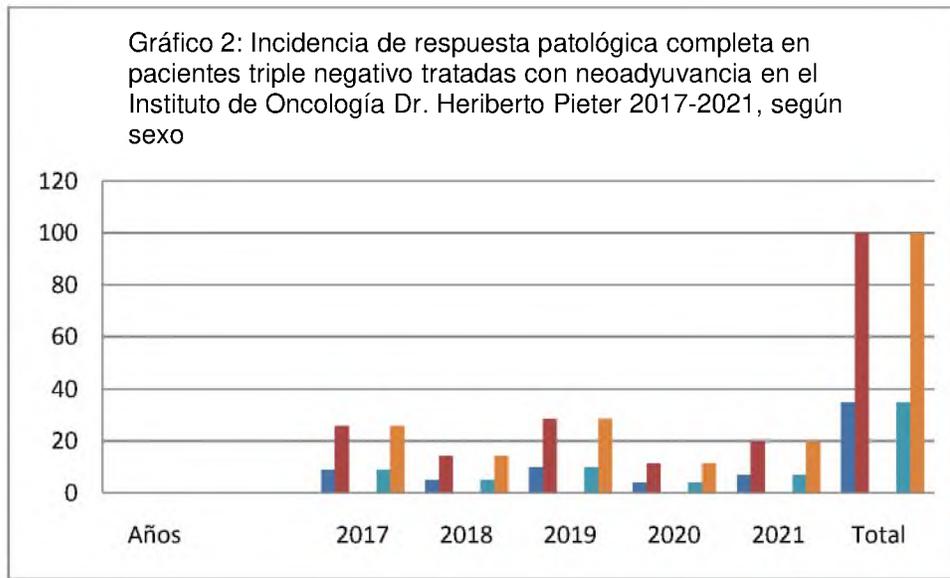
Fuente:Tabla III

Tabla IV: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según sexo:

Sexo	Femenino	%	Masculino	%	Total	%
Frecuencia	15	100.0	0	0	15	100.0

Fuente: IDEM

El sexo en el cual se presentaron más cáncer de mama triple negativo fue en el femenino, para un total de los casos, representando el 100 por ciento.



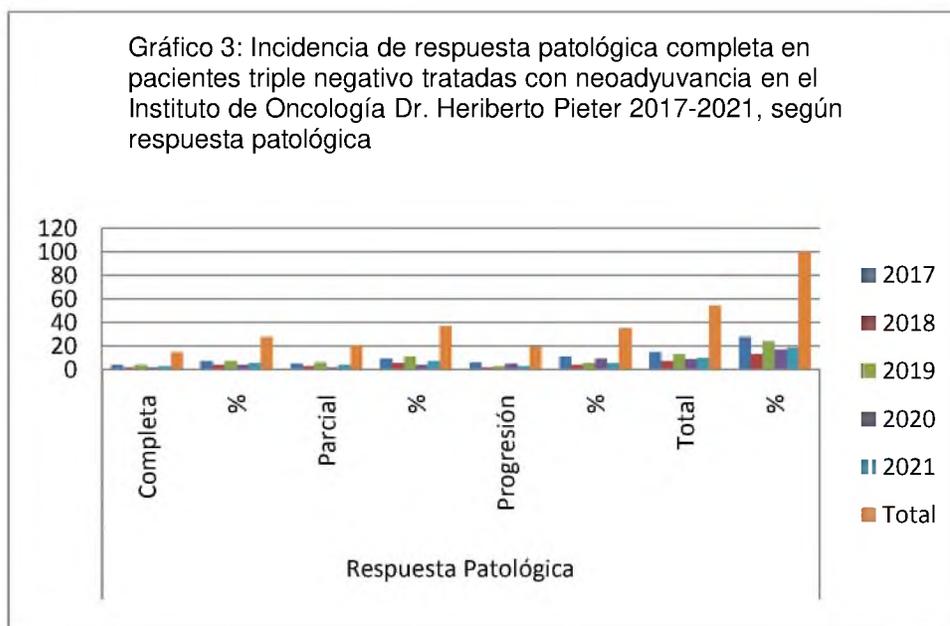
Fuente: Tabla IV

Tabla V: Prevalencia de respuesta patológica en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según respuesta patológica:

Respuesta patológica	Frecuencia	%
Completa	15	27.8
Parcial	20	37.0
Progresión	19	35.2
Total	54	100

Fuente: IDEM

Las pacientes que recibieron neoadyuvancia en el cáncer de mama triple negativo, la mayoría presentó respuesta parcial, con enfermedad residual al momento de la mastectomía, con 37.0 por ciento.



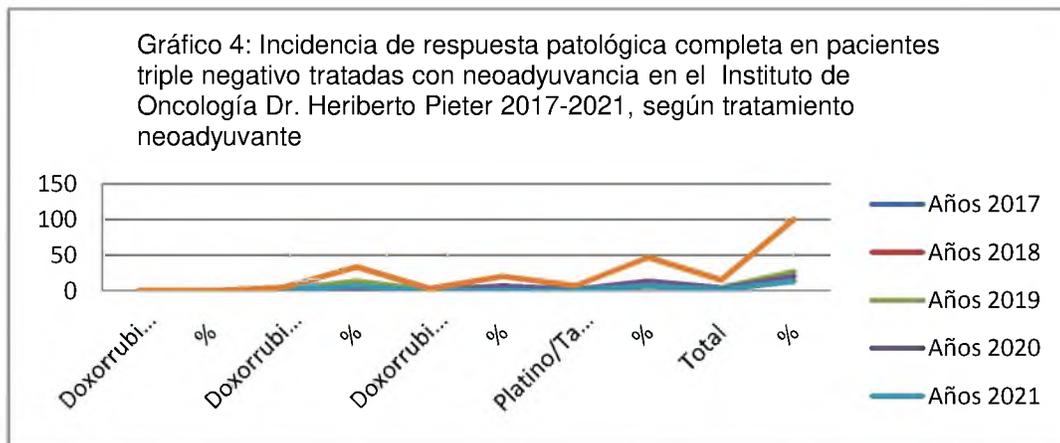
Fuente:Tabla V

Tabla VI: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según tratamiento neoadyuvante:

Tratamiento Neoadyuvante	Frecuencia	%
Doxorrubicina/Ciclofosfamida	0	0
Doxorrubicina/Ciclofosfamida más taxano	5	33.3
Doxorrubicina/Ciclofosfamida más platino/taxano	3	20.0
Platino/Taxano	7	46.7
Total	15	100

Fuente: IDEM

EL tratamiento más usado en las pacientes triple negativo para el periodo de estudio fue Platino/Taxano, en un 46.7 por ciento.



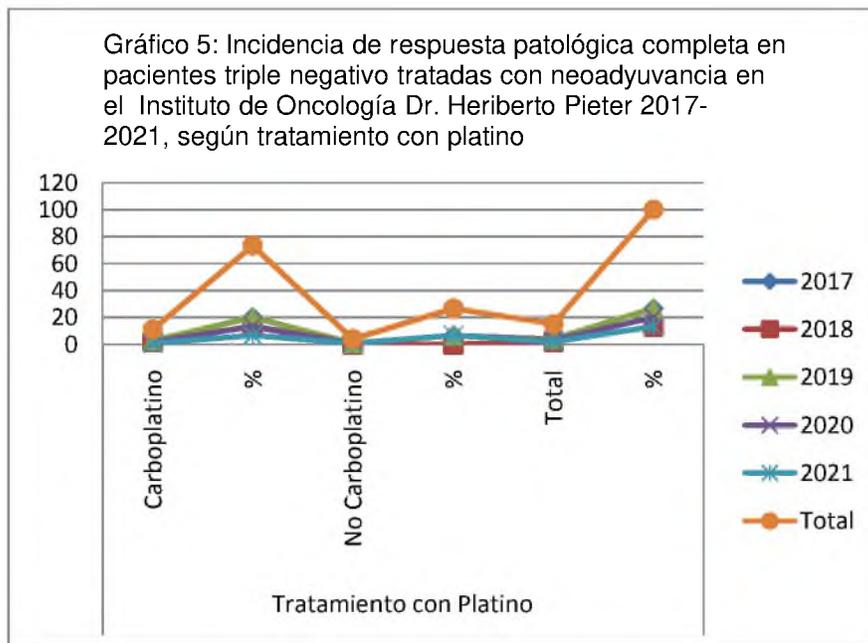
Fuente: Tabla VI

Tabla VII: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según tratamiento con platino:

Tratamiento con Platino	Total	%
Carboplatino	11	73.3
No carboplatino	4	26.7
Total	15	100.0

Fuente: IDEM

La mayoría de las pacientes recibió carboplatino como parte de su tratamiento con un 73.3 por ciento.



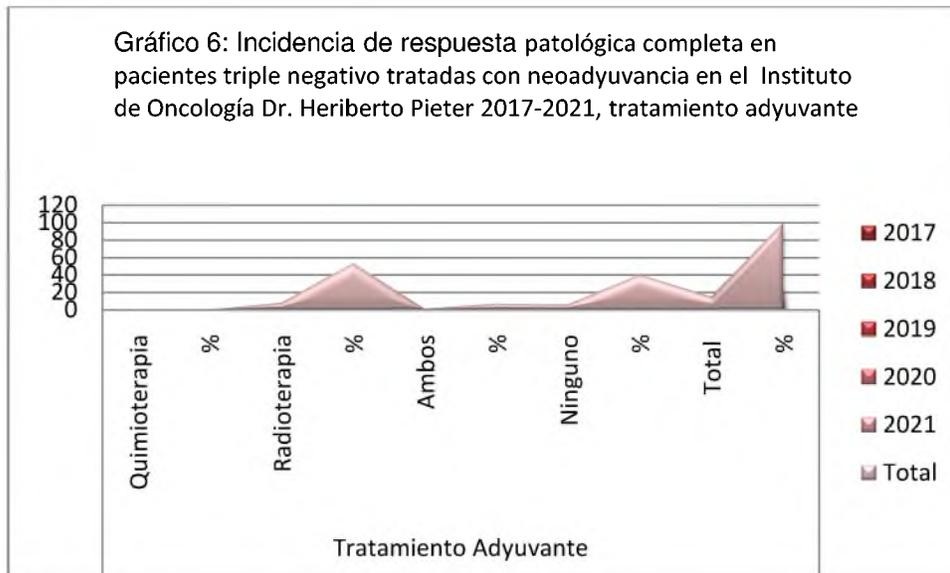
Fuente: Tabla VII

Tabla VIII: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, tratamiento adyuvante:

Tratamiento adyuvante	Frecuencia	%
Quimioterapia	0	0
Radioterapia	8	53.3
Ambos	1	6.7
Ninguno	6	40.1
Total	15	100.0

Fuente: IDEM

Los pacientes recibieron radioterapia adyuvante en el mayor número de casos, para un 53.3 por ciento.



Fuente: Tabla VIII

Tabla IX: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según recurrencia en respuesta patológica completa:

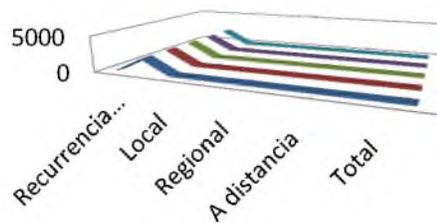
Recurrencia en respuesta completa

No se han presentado recurrencias en las pacientes con respuesta patológica completa

Fuente: IDEM

Todas las pacientes con respuesta patológica completa no tuvieron recurrencia de enfermedad en el tiempo de estudio, para un 0 por ciento.

Gráfico 7: Incidencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según recurrencia en respuesta patológica completa



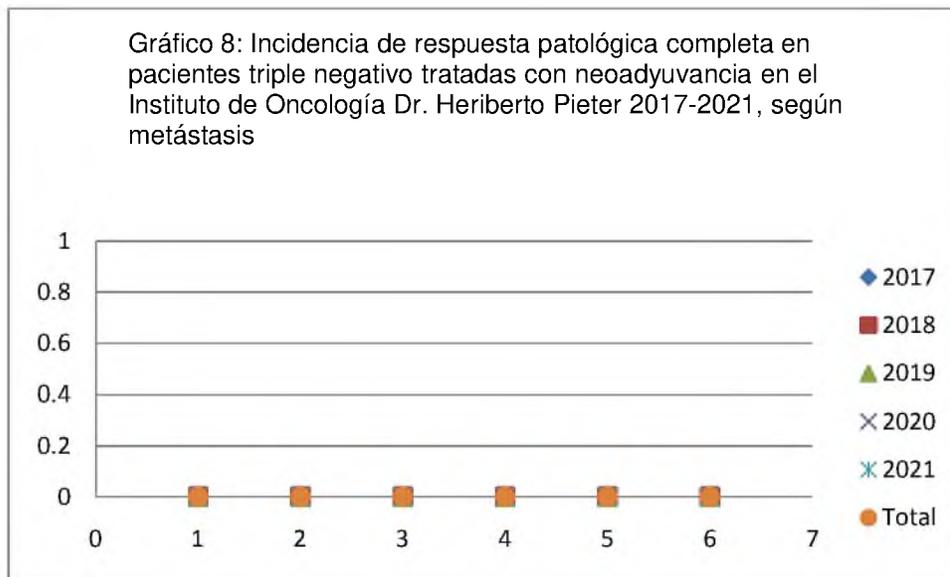
Fuente:Tabla IX

Tabla X: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según metástasis:

Metástasis
No hay evidencia de metástasis en las pacientes estudiadas hasta el momento del estudio.

Fuente: IDEM

Ninguna de las pacientes con respuesta patológica completa presento metástasis al momento del estudio, en un 0 por ciento.



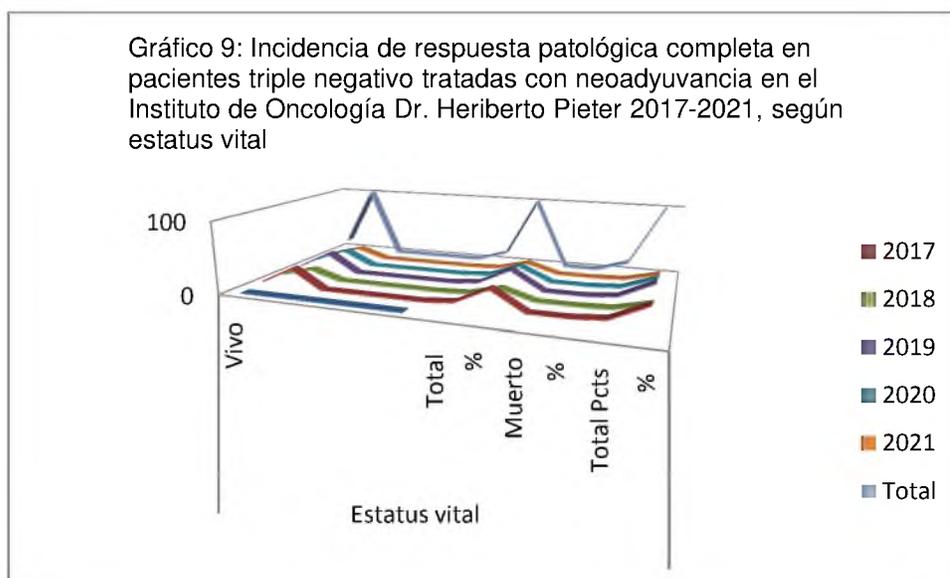
Fuente: Tabla X

Tabla XI: Prevalencia de respuesta patológica completa en pacientes triple negativo tratadas con neoadyuvancia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2017-2021, según estatus vital:

Estatus vital		Frecuencia	%
V	Libre de enfermedad	15	100.0
I	Recurrencia local	0	0
V	Metastasis	0	0
O	Total	15	100.0
S			
Muertes	Casos	0	0
	Total	15	100.0

Fuente: IDEM

Todas las pacientes de este estudio se encuentran vivas y libres de enfermedad, en un 100 por ciento.



Fuente: Tabla XI

IX. DISCUSIÓN

El registro nacional de tumores aún está iniciando en estos momentos, con un registro nacional de casos de los hospitales del estado; en ventaja de la nación en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter están trabajando arduamente para mantenerse actualizados, lo que beneficia para las estadísticas nacionales e internacionales, ya que en esta institución se recibe gran parte de los pacientes afectados de cáncer en el país, no obstante, se necesita tener una información nacional completa. En el instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter periodo de estudio se diagnosticaron 2,896 pacientes con cáncer de mama de cualquier índole, y pacientes con el tipo triple negativo 85 pacientes, arrojando como resultado 15 pacientes con respuesta patológica completa, a diferencia del estudio realizado por Guindo, Ana et al, que reporta desde 2011 al 2014 tuvieron de 181 casos de cáncer de mama infiltrante tratadas con neoadyuvancia, 52 pacientes con subtipo basal, con respuesta patológica completa en 31 pacientes, en el Hospital Universitario La Paz de Madrid.⁴⁰

En este estudio el grupo etario más afectado con esta patología entre los pacientes quirúrgicos está comprendido entre 20-39 años con un 46.7 por ciento. Para el estudio de Orban et al, en Hospital Oncológico Marie Curie de Buenos Aires durante el período 2002-2015, la edad promedio fue de 51 años.⁴¹

El sexo en el cual se diagnosticaron una mayor cantidad de casos por este diagnóstico fue en el femenino, en un 100 por ciento. Similar a los estudios de Orban et al y Guindo et al, con un 100 por ciento de los caso de sexo femenino, entre los años 2002-2015 y 2011-2014.⁴⁰

Para la respuesta patológica, las pacientes que recibieron neoadyuvancia en el cáncer de mama triple negativo, la mayoría presentó respuesta parcial, con enfermedad residual al momento de la mastectomía, con 37.0 por ciento. Similar a Guindo, Ana et al con una respuesta parcial en 60 por ciento de los casos en el Hospital Universitario La Paz de Madrid 2011-2014.⁴⁰

Con el tratamiento más usado en las pacientes triple negativo para el periodo de estudio fue Platino/Taxano, en un 46.7 por ciento. Guindo et al utilizaron en

este tipo de pacientes Antraciclinas y Paclitaxel en el 100 por ciento de los casos en el Hospital Universitario La Paz de Madrid 2011-2014.⁴⁰

Los pacientes recibieron radioterapia como tratamiento adyuvante en el mayor número de casos de este estudio, para un 53.3 por ciento, en el estudio de Orban et al, en Hospital Oncológico Marie Curie de Buenos Aires durante el período 2002-2015, la mayoría la recibió con un 76 por ciento.⁴¹

Todas las pacientes con respuesta patológica completa no tuvieron recurrencia de enfermedad ni metastásis en el tiempo de estudio, para un 0 por ciento y se encuentran vivas en un 100 por ciento de los casos. A diferencia de del estudio de Orban et al, en el Hospital Oncológico Marie Curie de Buenos Aires durante el período 2002-2015, que presentaron 20.7 por ciento de recaída de enfermedad, con 12.1 por ciento de muertes en este grupo de pacientes, a valorar que su seguimiento fue en un periodo de tiempo más largo de estos pacientes.⁴¹

X. CONCLUSIONES

1. La edad en que se presentaron más pacientes con cáncer de mama triple negativo fue en el grupo de 20 a 39 años con un 46.7 por ciento.
2. El sexo en el cual se presentaron más cáncer de mama triple negativo fue en el femenino, para un total de los casos, representando el 100 por ciento.
3. Las pacientes que recibieron neoadyuvancia en el cáncer de mama triple negativo, la mayoría presentó respuesta parcial, con enfermedad residual al momento de la mastectomía, con 37.0 por ciento.
4. EL tratamiento más usado en las paciente triple negativo para el periodo de estudio fue Platino/Taxano, en un 46.7 por ciento.
5. La mayoría de las pacientes recibió carboplatino como parte de su tratamiento con un 73.3 por ciento.
6. Los pacientes recibieron radioterapia adyuvante en el mayor número de casos, para un 53.3 por ciento.
7. Todas las pacientes con respuesta patológica completa no tuvieron recurrencia de enfermedad en el tiempo de estudio, para un 0 por ciento.
8. Ninguna de las pacientes con respuesta patológica completa presento metastásis al momento del estudio, en un 0 por ciento.
9. Todas las pacientes de este estudio se encuentran vivas y libres de enfermedad, en un 100 por ciento.

XI. RECOMENDACIONES

Después de haber realizado esta investigación y obtener los resultados expuestos, se hacen las siguientes recomendaciones:

A la población general:

Seguir los consejos dados por las entidades calificadas en el tema, informarse siempre viene bien, tanto de la patología como de las opciones que les ofrecen para la misma.

Presentarse en algún establecimiento de salud si presenta alguna sintomatología relacionado a las patologías aquí tratadas. Porque podrían evolucionar y causar complicaciones.

Cerciorarse de ser evaluado por un personal médico capacitado y con conocimientos sobre el tema. En caso de dudas siempre tiene el derecho de segundas opiniones médicas.

Una dieta saludable, actividad física y ejercicio regular ayudan a prevenir estas patologías y estar en mejor condición para su respectivo tratamiento.

Al Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter:

Ayudar con el correcto manejo y llenado de los expedientes de los pacientes ingresados en la institución, tanto vía consulta como por la emergencia.

Mantener sincronía con los datos en el sistema y los records en físico, para que se pueda acceder a la información por cualquiera de las dos vías.

Los libros del área de quirófano verificar y reglamentar el correcto llenado, completando cada uno de los acápites de los que consta.

El área de archivo para que mantenga en correcto orden los records en el contenidos y de ser posible organizados por área y año, lo cual facilita su búsqueda.

Incentivar al personal a la realización de más trabajos, ya que es un hospital con muchos pacientes de los cuales se puede sacar provecho y aún no se aprovecha ese potencial.

Habilitar y crear un área de fisioterapia para los pacientes oncológicos, que es una necesidad imperante.

Al Ministerio de Salud Pública (MSP):

Equipar los hospitales del estado de los instrumentales necesarios para el manejo de estos tumores, y ayudar con el entrenamiento de especialistas en el área.

Garantizar a los médicos residentes de oncología mantengan educación continua al respecto, con los avances que van surgiendo, la oncología es un ciencia cambiante. .

Hacer cumplir estas normas en todos los hospitales del estado con la capacidad para recibir este tipo de pacientes.

Crear convenios con unidades internacionales para el mejoramiento y entrenamiento en el área de cáncer mama triple negativo, y estas personas puedan servir de facilitadores en el país.

Habilitar áreas y personal con el entrenamiento en psicooncología a nivel nacional, que puedan servir de soporte a estos pacientes.

Facilitar el ingreso de estos pacientes a los programas de rehabilitación nacional, que es de suma importancia.

Lo más importante es darle seguimiento a esto, porque no solo procurar que inicie, sino que continúe, para no sólo beneficiar el grupo presente en la implementación de esto, sino también las generaciones venideras.

XII. REFERENCIAS

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. TheGlobal Cancer Observatory. 2018 statistics. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> (Accessed on January 17, 2019).
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7. Epub 2020 Jan 8.
3. World Health Organization (WHO). Breast cancer: prevention and control. [www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1 .html](http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html) (Accessed on December 12, 2013).
4. Anderson BO. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer.* 2008 Oct;113(8 Suppl):2221-43
5. Torre LA, Bray F. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87.
6. Siegel RL. Cancer statistics, 2019. *Cancer J Clin.* 2019;69(1):7. Epub 2019 Jan 8.
7. Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):714. Epub 2011 Mar 31.
8. Ravdin PM. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1670.
9. Breen N. Reported drop in mammography: is this cause for concern? *Cancer.* 2007;109(12):2405.
10. Glass AG. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Natl Cancer Inst.* 2007;99(15):1152. Epub 2007 Jul 24.
11. Robbins AS. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3437

12. Toriola AT. Trends in breast cancer incidence and mortality in the United States: implications for prevention. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Apr;138(3):665-73. Epub 2013 Apr 2
13. Gurney EP. The Women's Health Initiative trial and related studies: 10 years later: a clinician's view. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:4. Epub 2013 Oct 27.
14. Chlebowski RT. Menopausal Hormone Therapy Influence on Breast Cancer Outcomes in the Women's Health Initiative. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(7):917.
15. <https://www.resumendesalud.net/77-oncologia/18178-cual-es-la-situacion-real-del-cancer-en-rd>
16. <http://iohp.org/wp-content/uploads/2019/02/pdf/Estadisticas2017.pdf>
17. Yersal O, Barutea S: Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3): 412-424.
18. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 698-707.
19. Bonnie N Joe. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. *Uptodate.* Mar 17, 2020.
20. S. Zhiying, C. Shalini, G. Meng, Z. Longzhen, R. Daniel. Neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: An observational study. *Oncol Res.*, 23 (2016), pp. 291-302. Medline
21. A. Bosch, P. Eroles, R. Zaragoza, J.R. Viña, A. Lluch. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev.*, 36 (2010), pp. 206-215
22. A.A. Thike, P.Y. Cheok, A.R. Jara-Lazaro, B. Tan, P. Tan, P.H. Tan. Triple-negative breast cancer: Clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol.*, 23 (2010), pp. 123-133
23. D.P. Silver, A.L. Richardson, A.C. Eklund, Z.C. Wang, Z. Szallasi, Q. Li, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple negative breast cancer. *J Clin Oncol.*, 28 (2010), pp. 1145-1153

24. S.J. Isakoff. Triple negative breast cancer: Role of specific chemotherapeutic agents. *Cancer J.*, 16 (2010), pp. 53-61
25. G. Von Minckwitz, M. Martin. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol*, 23 (2012), pp. 35-39
26. C. Liedtke, C. Mazouni, K.R. Hess, F. André, A. Tordai, J.A. Mejia, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.*, 26 (2008), pp. 1275-1281
27. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685
28. G. Von Minckwitz, M. Untch, J.U. Blohmer, S.D. Costa, H. Eidtmann, P.A. Fasching, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.*, 30 (2012), pp. 1804-1976
29. L.A. Carey, E.C. Dees, L. Sawyer, L. Gatti, D.T. Moore, F. Collichio, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.*, 13 (2007), pp. 2329-2334
30. Gass, P., Lux, M.P., Rauh, C. et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 18, 1051 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4925-1>.
31. Untch M. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2226. Epub 2019 May 13
32. N. Ramírez-Torres, et al: Subtipos moleculares en cáncer de mama avanzado y quimioterapia neoadyuvante. *Gac Mex Oncol.* 2018;17: 3-14
33. Hammond ME. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48.

34. Hammond ME. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784. Epub 2010 Apr 19
35. Wolff AC. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997. Epub 2013 Oct 7
36. Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium, 2008. June 3, 2008.
37. Trivers KF. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control.* 2009 Sep;20(7):1071 -82. Epub 2009 Apr 3.
38. Gonzalez-Angulo AM. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1082. Epub 2011 Jan 13.
39. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk assessment: Breast and Ovarian. Version 4.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf (Accessed on November 26, 2022).
40. Millikan RC. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109(1):123. Epub 2007 Jun 20.
41. Parise CA. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V
42. Carey LA. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295(21):2492
43. Phipps AI. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):470. Epub 2011 Feb 23.

44. Dent R. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429.
45. Collett K. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1108.
46. Reis-Filho J. Cáncer de mama Triple Negativo. Subclasificación y las implicancias terapéuticas. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32(117): 427437.
47. Lehmann B, Bauer J, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of Clinical Investigation* 2011; 21(7): 2750-2767
48. Burstein M, Tsimelzon A, Poage G et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2014; 21 (7):1-24.
49. Cameron D, Brown J, Dent R et al. Adjuvant bevacizumab containing therapy in triple-negative breast cancer (beatrice): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 933-42.
50. McAndrew N, DeMichele A. Neoadjuvant Chemotherapy Considerations in Triple-Negative Breast Cancer. *The Journal of Targeted Therapies in Cancer* 2018 Autor Manuscript; 1-6
51. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8331-8333
52. Symmans R. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22
53. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracín C., Downs-Kelly E., Morkowski J, et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod pathol* 2015;28(7):913-920.

54. Geyer CE, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Phase 3 study evaluating efficacy and safety of veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or Cb in combination with standard neoadjuvant chemotherapy (nAC) in patients (pts) with early stage triple-negative breast cancer (tnBC). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35
55. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 1796-804.
56. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1275-1281
57. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2017; VI (2): 321.
58. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations for Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Geneva, 2015.
59. Lukong E. "Understanding breast cancer - The long and winding road", *bba Clinical* 2017; 7: 64-77.
60. Zurrida S, Veronesi U. Milestones in Breast Cancer Treatment. *The Breast Journal* 2017; 21 (1): 3-12.
61. Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Rlimann B, Senn H & Panel members. "Strategies for subtypes -dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1736-1747.
62. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2017; 12 (2): 102-107.

63. Breast Cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2018.
64. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *Journal of Clinical Oncology* 1990; 8: 1483-1496.
65. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. "Primary breast cancer: Esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology* 2015; 26 (5): 8-30.
66. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352: 930-934.
67. Henderson IC, Berry D, Demetri G et al. Improved diseasefree and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with nodepositive primary breast cancer. *American Society of Clinical Oncology* 2003; 6: 976- 983.

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma de actividades

Variables	Tiempo 2022-2023	
Selección del tema		Octubre
Aprobación del tema		Noviembre
Búsqueda de referencias	2022	Diciembre
Elaboración del anteproyecto		
Sometimiento y aprobación		Enero
Ejecución de encuesta-entrevista	2023	Febrero
Tabulación y análisis de la información		Marzo
Redacción del informe		Abril
Revisión del informe		Mayo
Empastes		
		Junio
Presentación		

XIII.2. Instrumento de recolección de datos

PREVALENCIA DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES TRIPLE NEGATIVO TRATADAS CON NEOADYUVANCIA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER, 2017-2021

Fecha: _____

Número de formulario: _____

Datos Personales:

Sexo: M F

Edad: _____ años

Respuesta patológica:

- a) Respuesta completa
- b) Respuesta parcial
- c) Progresión

Tratamiento neoadyuvante:

- a) Antraciclinas solo
- b) Taxano solo
- c) Antraciclinas más taxano
- d) Platino añadido
- e) Otro: _____

	Sí	No
Dosis densa		
Taxano semanal		
Reducción de dosis		
Radioterapia neoadyuvante		

Tratamiento con platinos:

- a) Cisplatino
- b) Oxaliplatino
- c) Carboplatino
- d) Otros

Tratamiento adyuvante:

- a) Quimioterapia
- b) Radioterapia
- c) Ambos
- d) Ninguno

Recurrencia en respuesta completa:

- a) Local
- b) Regional

- c) A distancia (o Pulmón o SNC o Hígado o Otro)
- d) Mama contralateral

Estatus vital:

Vivo:

- a) Libre de enfermedad
- b) Recurrencia

Muerto

XIII.3. Costos y recursos

XIII.3.1. Humanos			
1 sustentante 2 asesores (metodológico y clínico) Estadígrafo Personal de archivo Personas que participaron en el estudio			
XIII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas		3,000.00
Papel Mistique	1 resmas	80.00	540.00
Lápices	2 unidades	180.00	36.00
Borras	2 unidades	3.00	90.00
Bolígrafos	2 unidades	4.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Presentación:		3.00	
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector	2 unidades		3,400.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades		1,200.00
Calculadoras		3,400.00	150.00
		75.00	
XIII.3.3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas	Sin Costo		
XIII.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	informes	80.00	960.00
Alimentación			2,000.00
Transporte			40,000.00
Pago de anteproyecto			10,000.00
Antiplagio			3,000.00
Subtotal			64,850.00
Imprevistos (10%)			5,000.00
Total			\$69,850.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por la sustentante

XIII.4. Evaluación

Sustentante

[Signature]

Dra. Yvelisse Carbonell

Asesores:

[Signature]

Dra. Evelyn Ruiz (Clínico)

[Signature]

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)



Jurado

[Signature]

Dr. Julio Ferreras

[Signature]

Dra. Ana Santana

[Signature]

Dra. Ángela Grano de Oro

Autoridades

[Signature]

Dr. Luis Homero Matos
Coordinador Residencial
de oncología médica



Dr. Julio Ferreras

Dr. Alvaro Gartner

Jefe de enseñanza

[Signature]

[Signature]

Dr. Claridania Rodríguez

Coordinadora Unidad de Pos grado
y Residencias Médicas

[Signature]

Dr. William Duke

Decano Facultad Ciencias de la Salud



Fecha de presentación 02/06/2023

Calificación 100