

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

IMPACTO DE RESPUESTA PATOLÓGICA A LA QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO QUE RECIBIÓ CIRUGÍA DE MAMA CON INTENCIÓN CURATIVA
EL 2014 EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER
AL 2019



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

ONCOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dr. Pavel Reinoso De León

Asesores:

Dra. Vilma Núñez (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

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

Distrito Nacional: Junio 2020

CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	8
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	11
II. Planteamiento del problema	12
III. Objetivos	13
III.1. General	13
III.2. Específicos	13
IV. Marco teórico	14
IV.1. Cáncer de mama	14
IV.2. Definición de cáncer de mama triple negativo	15
IV.2.1. Epidemiología	15
IV.2.2. Presentación clínica	17
IV.2.3. Clasificación molecular	17
IV.2.4. Tratamiento del cáncer de mama triple negativo	18
IV.2.4.1. Tratamiento neoadyuvante	19
IV.2.4.2. Tratamiento neoadyuvante con agentes platinados	19
IV.2.4.3. Tratamiento sistémico adyuvante	19
IV.2.4.3.1. Inicios en el tratamiento quimioterápico adyuvante	20
IV.2.4.3.2. Antraciclinas	21
IV.2.4.3.3. Incorporación de taxanos	22
IV.2.5. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante	23
IV. 2.5.1. Sistema residual breast cancer	23
IV.2.5.2. Respuesta completa patológica como predictor de sobrevida	24
V. Operacionalización de las variables	27
VI. Material y Métodos	28

VI.1. Tipo de estudio	28
VI.2. Demarcación Geográfica	28
VI.3. Universo	28
VI.4. Muestra	28
VI.5. Criterios	29
VI.5.1. De inclusión	29
VI.5.2. De exclusión	29
VI.6. Instrumento de recolección de datos	29
IV.7. Procedimiento	29
VI.8. Tabulación	30
VI.9. Análisis	30
VI.10. Aspectos éticos	30
VII. Resultados	31
VIII. Discusión	45
IX. Conclusiones	47
X. Recomendaciones	48
XI. Referencias	49
XII. Anexos	56
XII.1. Cronograma	49
XII.2. Instrumento de recolección	57
XII.3. Costos y recursos	69
XII.4. Evaluación	61

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser mi guía y fortaleza, mantenerme en pie a lo largo de esta carrera. Por demostrarme que cada que todo llega a su tiempo.

A mis padres, por ser el ejemplo y apoyo con el que siempre he contado.

A mi hermana Patricia, por recibirme y acogerme en su hogar al principio de esta trayectoria. Por cuidarme y apoyarme en el tiempo más difícil.

A mi hermano Carlos, por siempre estar.

A Yadir. Por hacerme despertar la pasión por la oncología, instruirme, guiarme, orientarme y aconsejarme.

Al doctor Homero Matos, mi gran profesor, por creer en mí, enseñarme con amor, hacerme como uno de sus hijos y siempre motivarme a seguir adelante.

A la doctora Omaira Reyes, por cuidarme y apóyame.

A mis compañeros de promoción, por mantenernos siempre unidos, defendernos y velar juntos por nuestros intereses.

Al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, por acogerme como casa de formación, enseñarme a manejar en situaciones difíciles y a hacerme sensible a la población de pacientes oncológicos.

A la doctora Vilma Núñez, por siempre estar dispuesta a enseñarme, compartir sus experiencias académicas con humildad y por facilitar la realización de esta tesis.

A Rosa de Windt, por su gran paciencia, disposición y ganas de ayudar de forma desinteresada y amable.

A Roxanna, Jeffrey, Edgar y José Horacio, porque a pesar de que disponía de poco tiempo para verlos, estuvieron conmigo y me servían de apoyo para continuar, haciendo más llevadero este proceso.

Pavel Reinoso De León.

DEDICATORIA

A mi padre, a casi 4 años de tu partida. Por siempre velar por mi educación y enseñarme a ser responsable. Por demostrarme lo orgulloso que te sentías con cada uno de mis logros.

A mi madre, por ser mi apoyo y sustento durante toda esta vida. A ti te lo debo todo. Por luchar junto conmigo en este largo trayecto, preocuparte por mi y siempre darme amor.

A mis hermanos.

Pavel Reinoso De León.

RESUMEN

Con la finalidad de evaluar el 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, se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. Se recogieron datos de pacientes mayores o igual de 18 años con cáncer de mama triple negativo candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante y luego cirugía con intención curativa en el año 2014. El objetivo primario fue determinar el tipo de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fueron analizadas tanto en pacientes con enfermedad residual como con respuesta completa patológica, de igual forma el tipo de esquema de quimioterapia empleado, la modalidad de terapia adyuvante y el lugar de recurrencia. Teniendo 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 a 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.

Palabras clave: cáncer de mama triple negativo, quimioterapia neoadyuvante, respuesta patológica completa, enfermedad residual.

ABSTRACT

In order to assess the survival impact of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer from the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology, a descriptive and retrospective study was conducted. Data were collected from patients 18 years of age or older with triple negative breast cancer who were candidates for neoadjuvant chemotherapy and then surgery with curative intent in 2014. The primary objective was to determine the type of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy. Disease-free survival and overall survival were analyzed both in patients with residual disease and with a complete pathological response, as well as the type of chemotherapy scheme used, the type of adjuvant therapy and the site of recurrence. As a result, the most frequent type of response to neoadjuvant chemotherapy found was residual disease, presenting in 54.5 percent and complete pathological response in 45.5 percent. Disease-free survival and overall 5-year survival in patients achieving a complete pathologic response to both were 100 percent. Platinum-based schemes were associated with a higher pathological complete response rate, corresponding to 70 percent. Distant metastases correspond to the most frequent form of recurrence, representing 66 percent, and within them lung and brain metastases, both 37.5 percent.

Key words: triple negative breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, complete pathological response, residual disease.

I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna diagnosticada justo detrás del cáncer de pulmón, y representa más de dos millones de casos cada año.¹ También es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. En los Estados Unidos, el cáncer de mama es el cáncer femenino más común y la segunda causa más común de muerte por cáncer en mujeres.²

El cáncer de mama es el segundo cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en todo el mundo, incluidos los países de ingresos bajos y medianos.^{1,3,4} Las tasas de incidencia son más altas en América del Norte, Australia / Nueva Zelanda, y en Europa occidental y septentrional, y las más bajas en Asia y África subsahariana.⁵ Es probable que estas diferencias internacionales estén relacionadas con cambios sociales como resultado de la industrialización (por ejemplo, cambios en la ingesta de grasas, el peso corporal, la edad en la menarquia y/o la lactancia y patrones reproductivos). Los estudios de los patrones de migración a los Estados Unidos son consistentes con la importancia de los cambios culturales y/o ambientales.⁶ En general, las tasas de incidencia de cáncer de mama son mayores en los migrantes de segunda generación y aumentan aún más en los migrantes de tercera y cuarta generación.

En los Estados Unidos, el cáncer de mama representa más de 260,000 casos cada año y es responsable de más de 40,000 muertes.⁶ Las tasas de incidencia disminuyeron de 1999 a 2007 en un 1,8 por ciento.⁷ Es probable que esta disminución en la incidencia refleje el final del pico de prevalencia de la detección. Cuando las mujeres son examinadas por primera vez, hay un «pico de prevalencia» que se debe a los cánceres que se han ido acumulando en la población, además de los cánceres detectados anteriormente debido a la detección. Se observó un pico de prevalencia extendido con la adopción gradual del cribado en los Estados Unidos desde mediados de la década de 1980 hasta 1999. La caída en la incidencia a partir de 1999 reflejó el final del pico de prevalencia cuando la participación en el cribado se estabilizó y, como se esperaba, el cáncer de mama la incidencia comenzó a retroceder a la línea de base. La interrupción de la terapia de reemplazo hormonal se había promocionado previamente como la razón principal de esta disminución, aunque los resultados

posteriores de *Women's Health Initiative* indican que la terapia de reemplazo hormonal es segura en muchas mujeres posmenopáusicas.⁸⁻¹⁴

En República Dominicana, de acuerdo con el Ministerio de Salud, para el año 2019 el 35% de los tumores malignos diagnosticados son cáncer de mama y el 70% de las dominicanas detectadas con esta enfermedad empiezan a recibir tratamiento cuando ya la enfermedad está muy avanzada.¹⁵

Según las estadísticas del Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, en el año 2017 se presentaron un total de 573 nuevos casos de cáncer de mama, representando el 29% del total de neoplasias malignas de la institución.¹⁶

El cáncer de mama es un complejo heterogéneo de enfermedades, es decir, la representación de un espectro configurado por varios subtipos moleculares, con un perfil de comportamiento biológico ampliamente diverso e inherente a cada uno de ellos, que definen en última instancia las diferencias en los patrones de presentación clínica, de respuesta a las modalidades de tratamiento y consecuentemente los resultados clínicos.^{17,18}

Se han identificado los siguientes subtipos moleculares: luminales, enriquecido con el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) enriquecido y basales:¹⁹

- Subtipos luminales: se caracterizan como luminal A y luminal B. Son los subtipos más comunes de cáncer de mama y constituyen la mayoría de los cánceres de mama positivos al estrógeno. El nombre «luminal» se deriva de la similitud en la expresión génica entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Típicamente expresan citoqueratinas 8 y 18.
- Enriquecido con HER2: constituye aproximadamente del 10 al 15 por ciento de los cánceres de mama y se caracteriza por una alta expresión de HER2 y grupos de genes de proliferación y una baja expresión de los grupos de genes luminales y basales. Estos tumores a menudo son negativos para receptores de estrógenos y progesterona. Solo la mitad de los cánceres de mama clínicos positivos para HER2 están enriquecidos con HER2 en el perfil molecular; la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, pero está compuesto principalmente por subtipos luminales positivos para HER2.

- Subtipos basales: la mayoría de estos tumores pertenecen a la categoría de cánceres de mama triple negativos porque son receptores hormonales y HER2 negativos.

El cáncer de mama triple negativo se asocia a un alto índice mitótico y un alto grado histológico lo que les confiere un comportamiento agresivo.^{20,21,22} A diferencia de los tumores que expresan receptores hormonales o HER2, los tumores triple negativos no presentan un factor oncogénico específico, por ello la quimioterapia es el tratamiento médico de elección.^{23,24} Sin embargo respecto a otros subtipos, presentan una mayor respuesta a la quimioterapia especialmente a la preoperatoria (neoadyuvante), con mayores porcentajes de respuesta completa patológica.^{25,26}

La respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante abarca desde la desaparición completa tumoral de una masa previamente palpable o existente, hasta el estancamiento del tamaño tumoral o el crecimiento continuo y expansivo de una neoplasia.²⁷

Se ha descrito en varios trabajos en que las pacientes con respuesta completa al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante presentan un menor índice de recidivas y una mejor supervivencia.^{28,29}

La importancia de esta investigación es que brindará los conocimientos teóricos y prácticos sobre el nivel de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en los tumores de mama triple negativos y su implicación en la recurrencia y supervivencia.

I.1. Antecedentes

En el ensayo *GeparSixto* que investiga el efecto de agregar platino a doxorubicina / 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% 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 por ciento con nabpaclitaxel versus 26 por ciento 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

Nicolas 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

I.2. Justificación

El cáncer de mama triple negativo presenta un mal pronóstico a largo plazo. Se estima que en torno al 30-40 por ciento de pacientes diagnosticados en estadios precoces recidivarán y acabarán falleciendo por el tumor.

La respuesta a quimioterapia neoadyuvante conlleva un importante impacto pronóstico, en especial en el cáncer de mama triple negativo. El mal pronóstico asociado al cáncer de mama triple negativo se centra fundamentalmente en aquellas pacientes con enfermedad residual tras neoadyuvancia, multiplicándose el riesgo de recidiva en este grupo de 6 a 9 veces.

Partiendo de esta base y teniendo en cuenta que no todas las pacientes presentan la misma quimiosensibilidad se decidió realizar esta investigación con el propósito de determinar la frecuencia en que se alcanza una respuesta completa patológica a la neoadyuvancia en los tumores triple negativos y el impacto de esta respuesta en la supervivencia.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo agresivo y de mal pronóstico. En él es muy común el uso de quimioterapia neoadyuvante, que no modifica la supervivencia global, pero sí facilita una ulterior cirugía conservadora.

El mejor parámetro de la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante es la respuesta completa patológica, obtenerla proporciona mayor supervivencia, mientras que no obtenerla es un factor muy peyorativo, tanto de cara a la recidiva local como a la supervivencia global

En la actualidad, el grado de respuesta a la quimioterapia es utilizado como objetivo principal en ensayos clínicos, con la ventaja de obtención de resultados en un plazo corto de tiempo, sustituyendo a los largos y costosos estudios de supervivencia. La determinación del grado de respuesta patológica, como parámetro de cuantificación del efecto a la quimioterapia neoadyuvante, se obtiene, hoy por hoy, mediante el estudio de las piezas quirúrgicas de carcinoma de mama post tratamiento que, dada su relevancia, debe aportar la información más válida y precisa posible.

Dada la relevancia epidemiológica del cáncer de mama, constituyéndose como una enfermedad de interés en salud pública, a nivel mundial se han realizado numerosos estudios relacionados con las respuestas a los tratamientos y desenlaces clínicos. No obstante, en nuestro país no existe literatura respecto a los tipos de respuestas en pacientes con cáncer de mama triple negativo, en lo referente a su compartimiento clínico y de respuesta a los diferentes esquemas de quimioterapia neoadyuvante que se emplean en el abordaje inicial, cuando sea la indicación.

Por lo anterior se establece que es más que necesario revisar el abordaje terapéutico que se ha implementado a estos pacientes, con el fin de poder determinar objetivamente sus resultados, bajo el marco de la relevancia de la determinación de la respuesta patológica como pronóstico de su comportamiento.

Tomando en cuenta los anteriores planteamientos, formulamos la siguiente pregunta de investigación. ¿Cuál es el impacto de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en la supervivencia del cáncer de mama triple negativo que recibió cirugía de mama con intención curativa el 2014 en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter al 2019?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar el tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo de las pacientes que recibieron cirugía de mama con intención curativa el 2014 en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter al 2019.

III.2. Específicos

Determinar el tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo de las pacientes que recibieron cirugía de mama con intención curativa el 2014 en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter al 2019. Según:

1. Supervivencia libre de enfermedad.
2. Supervivencia global.
3. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante.
4. Efecto de añadir agentes platinados.
5. Modalidad de terapia adyuvante.
6. Lugar de recurrencia.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama constituye la patología neoplásica más frecuente entre las mujeres de todo el mundo y, en esta misma línea, la segunda causa de mortalidad por entidades de esta índole, con un comportamiento epidemiológico global en términos de su incidencia con tendencia al aumento, predominantemente en los países en vía de desarrollo como el nuestro.³³

El cáncer de mama es un complejo heterogéneo de enfermedades, es decir, la representación de un espectro configurado por varios subtipos moleculares, con un perfil de comportamiento biológico ampliamente diverso e inherente a cada uno de ellos, que definen en última instancia las diferencias en los patrones de presentación clínica, de respuesta a las modalidades de tratamiento y consecuentemente los resultados clínicos.³⁴

En la antigüedad, en papiros egipcios, el cáncer de mama ya se encuentra descrito como una enfermedad sistémica e incurable. Las técnicas quirúrgicas comenzaron a evolucionar en el siglo XIX, cuando la cirugía se convirtió en accesible para varios escenarios. La primera técnica utilizada fue la mastectomía radical, implementada en 1880 por Halsted, quien observó que no se trataba de una enfermedad sistémica. Debido a que, posteriormente, las pacientes experimentaban dolor crónico y distintas discapacidades, comenzaron a realizarse técnicas quirúrgicas menos invasivas cuando se observó que las mismas no cambiaban la sobrevida de las pacientes, esto ocurrió aproximadamente a partir de 1920 y fue Max Hirsch quien comenzó a emplearlas.⁵⁹

A pesar de que dicha patología ha sido estudiada desde hace más de 3.500 años, actualmente continúa siendo objeto de debate en el área de la salud, debido a que no se trata simplemente de una neoplasia sino de una enfermedad totalmente heterogénea desde el punto de vista clínico, histopatológico, molecular, genético y epidemiológico. A partir de que se pensó como una patología heterogénea, distintos investigadores fueron estudiando correlaciones, inicialmente entre la expresión genética del tumor, y luego analizando los distintos subtipos histológicos, que

terminaron clasificando de acuerdo con las respuestas que observaron frente a los tratamientos instaurados.⁶⁰

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

IV.2. Definición de cáncer de mama triple negativo

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 ≤ 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 año³⁶. 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 luminales.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 sobrevida 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 completa⁴⁹. 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 sobrevida 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 por ciento y 63 por ciento respectivamente

y sobrevida global del 83 por ciento 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.2.5. 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 lumbinales.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 patológicas 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

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Tipo de respuesta patológica	Cambios que se pueden producir luego de utilizar tratamiento neoadyuvante y que se puede observar el tejido que se extirpó durante la cirugía para ver si hay células cancerígenas activas.	Respuesta patológica completa Enfermedad residual	Nominal
Quimioterapia neoadyuvante	Tratamiento con medicamentos endovenosos que se administran antes de la extracción quirúrgica de un tumor.	Antraciclinas Taxanos Platinos	Nominal
Supervivencia libre de enfermedad	Es el período después de terminar un tratamiento primario durante el que el paciente sobrevive sin signos ni síntomas de la enfermedad.	Meses Años	Numérica
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	Meses Años	Numérica
Agentes platinados	Son fármacos con actividad antitumoral.	Carboplatino Cisplatino	Nominal
Adyuvancia	Modalidad de tratamiento que se aplica después de la extracción quirúrgica de un tumor.	Quimioterapia Radioterapia	Nominal
Lugar de recurrencia	Detección tumoral en alguna zona específica después del tratamiento, y después que pasa un período de tiempo en el que no se pudo detectar.	Local Regional Distante	Nominal

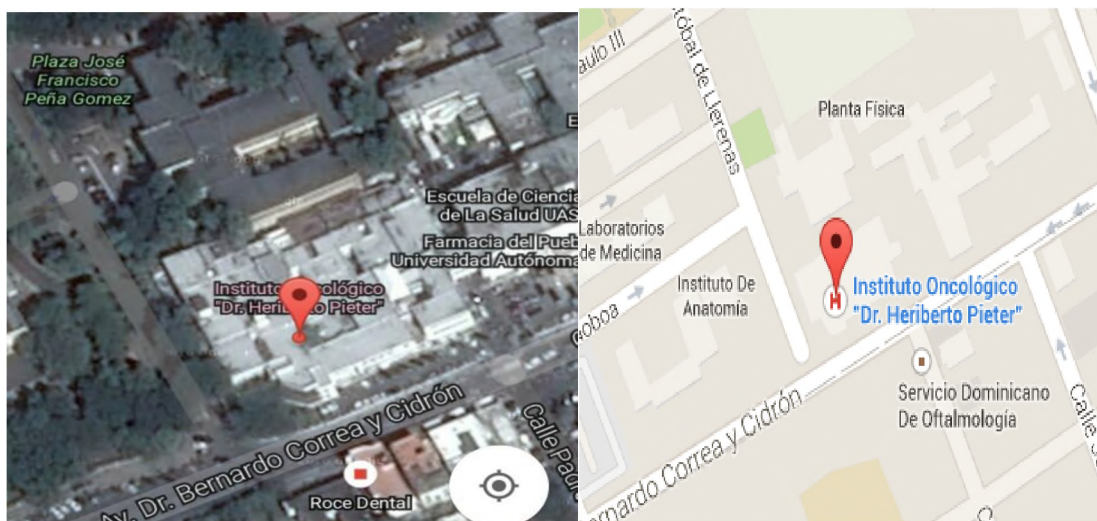
VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de determinar el impacto de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en la supervivencia del cáncer de mama triple negativo que recibió cirugía de mama con intención curativa en el 2014 en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter al 2019. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

VI.2. Demarcación geográfica

El estudio se realizó en el departamento tumores mamarios del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Ubicado en la Avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón No.1, Zona Universitaria, Distrito Nacional. Se encuentra delimitado, al Norte, por la José Contreras; al Sur, por la Avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al Este, la Avenida Santo Tomás de Aquino; y al Oeste, calle Rafael Augusto Sánchez. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



VI.3. Universo

El universo estuvo constituido por las 530 pacientes diagnosticados con cáncer de mama en el 2014.

VI.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por las 63 pacientes con cáncer de mama triple

negativo.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

1. Sexo femenino.
2. Adultos (≥ 18 años).
3. Cáncer de mama invasivo triple negativo planificado para quimioterapia neoadyuvante.

VI.5.2. De exclusión

1. Historia previa de otro cáncer primario.
2. Cáncer de mama triple negativo tipo inflamatorio.
3. Cáncer de mama triple negativo metastásico o con progresión durante la quimioterapia neoadyuvante.
4. Pacientes en lo que no se pudo conseguir reporte histopatológico de la pieza quirúrgica.

VI.6. Instrumento de recolección de los datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene 7 preguntas cerradas. Contiene datos sociodemográficos como edad y sexo, y preguntas relacionadas a la biopsia de inicio y la biopsia de la pieza quirúrgica. Datos sobre el tipo de terapia neoadyuvante empleada, terapia adyuvante y los intervalos de supervivencia. (Ver anexo XII.2 Instrumento de recolección de datos).

VI.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos fue llenado a través de los resultados obtenidos de los expedientes clínicos que fueron localizados a partir del libro de registro del departamento de estadística y archivo. Esos formularios fueron llenados por el sustentante durante el periodo de la investigación bajo la supervisión de un asesor. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

VI.8. Tabulación

La información fue sometida a revisión para su procesamiento y tabulaciones para lo que se utilizó el programa de hoja de cálculo EXCEL.

VI.9. Análisis

Los datos obtenidos fueron analizados por medio de frecuencias simples.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio se ejecutó con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁵⁷ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias médicas (CIOMS).⁵⁸ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión a través de la Escuela de Medicina y el comité de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como el Departamento de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los mismos fueron manejados con suma cautela e introducidos en la base de datos creadas con esta información y protegidas y manejada únicamente por el investigador. Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

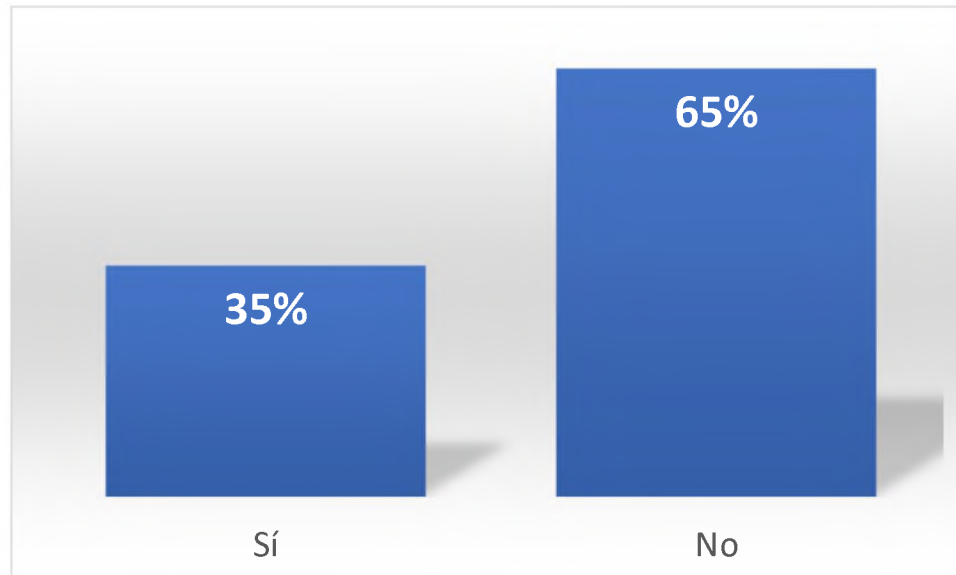
VII. RESULTADOS

Cuadro 1. Pacientes con cáncer de mama triple negativo que fueron llevados a cirugía con intención curativa luego de recibir quimioterapia neoadyuvante.

Llevadas a cirugía	Frecuencia	%
Sí	22	35.0
No	41	65.0
Total	63	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De las 63 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo, 4 fueron metastásicas de inicio, 9 no volvieron luego de ser diagnosticadas, 12 recibieron cirugía de inicio y 16 progresaron durante la quimioterapia neoadyuvante. Siendo llevadas a cirugía 22 pacientes luego de recibir quimioterapia neoadyuvante representando el 35 por ciento.



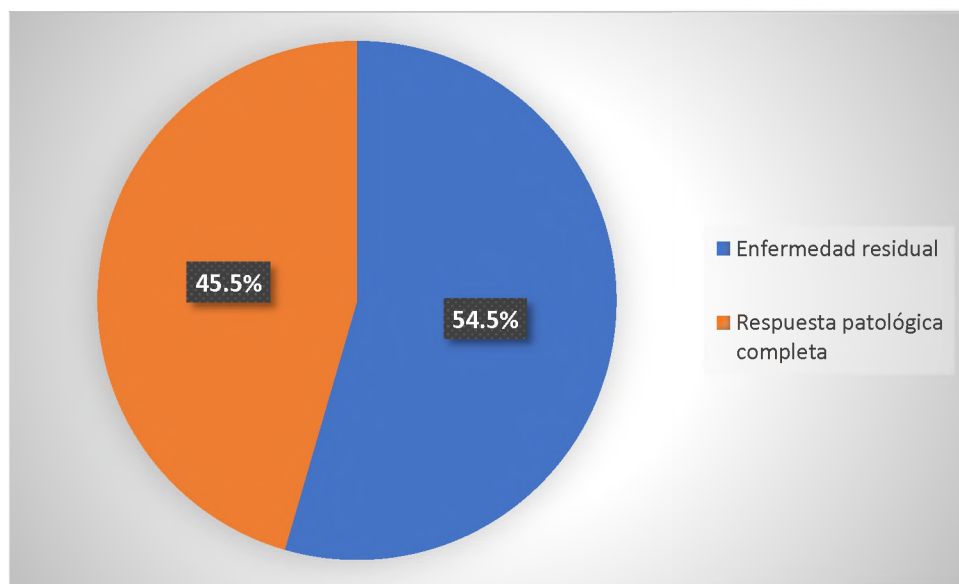
Fuente: cuadro 1

Cuadro 2. Tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo de las pacientes que recibieron cirugía de mama con intención curativa el 2014 en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

Tipo de respuesta	Frecuencia	%
Enfermedad residual	12	54.5
Respuesta patológica completa	10	45.5
Total	22	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

Según los reportes obtenidos el tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante más frecuente es la enfermedad residual, representada por el 54.4 por ciento.



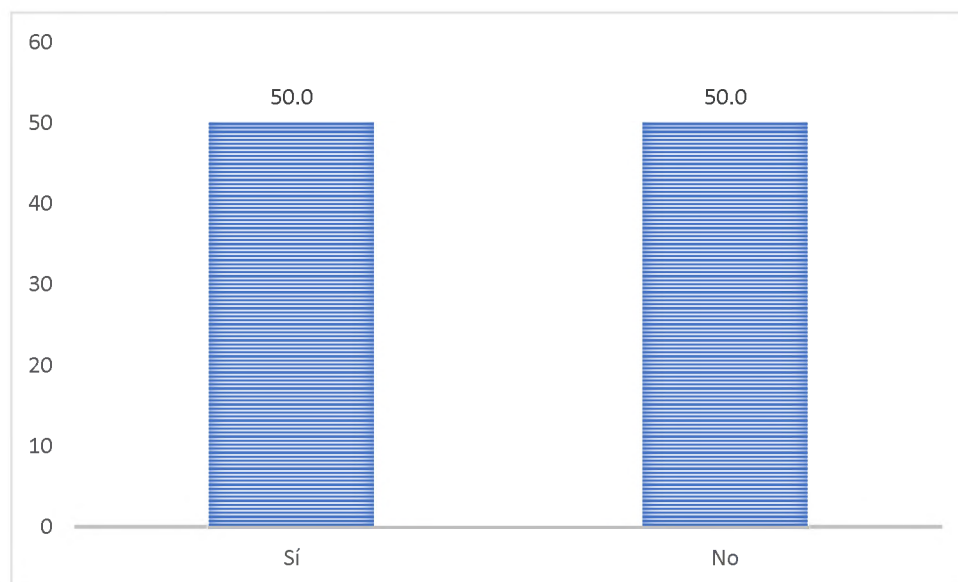
Fuente: cuadro 2.

Cuadro 3. Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con enfermedad residual.

Recurrencia en enfermedad residual	Frecuencia	%
Sí	6	50.0
No	6	50.0
Total	12	100.0

Fuente: expediente clínico.

De los 12 pacientes con enfermedad residual, 6 de ellos presentaron recurrencia, representando el 50 por ciento.



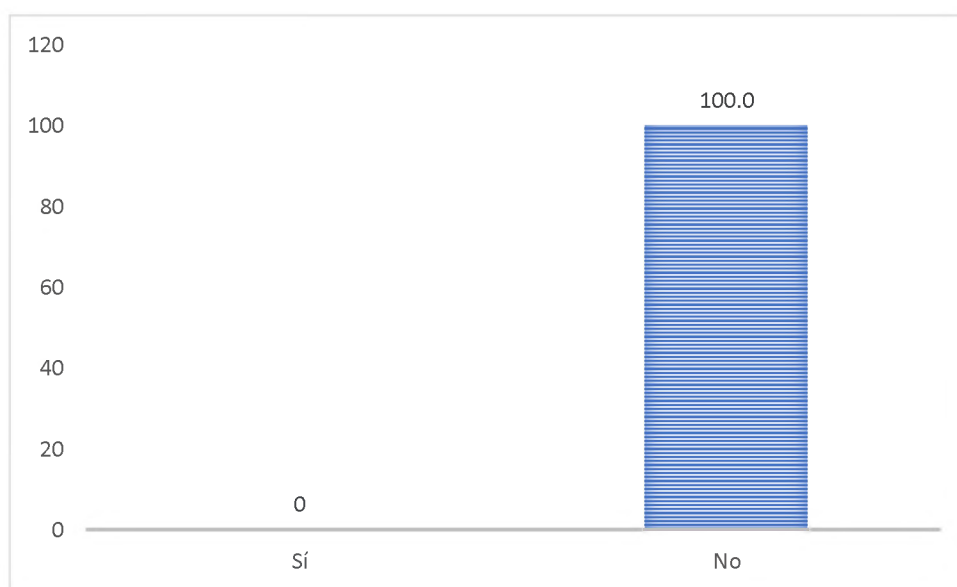
Fuente: cuadro 3.

Cuadro 4. Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con respuesta patológica completa.

Recurrencia en respuesta patológica completa	Frecuencia	%
Sí	0	0
No	10	100.0
Total	10	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 10 pacientes que lograron alcanzar respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante, todos se mantienen sin recurrencia de enfermedad a 5 años de seguimiento, representando el 100 por ciento.



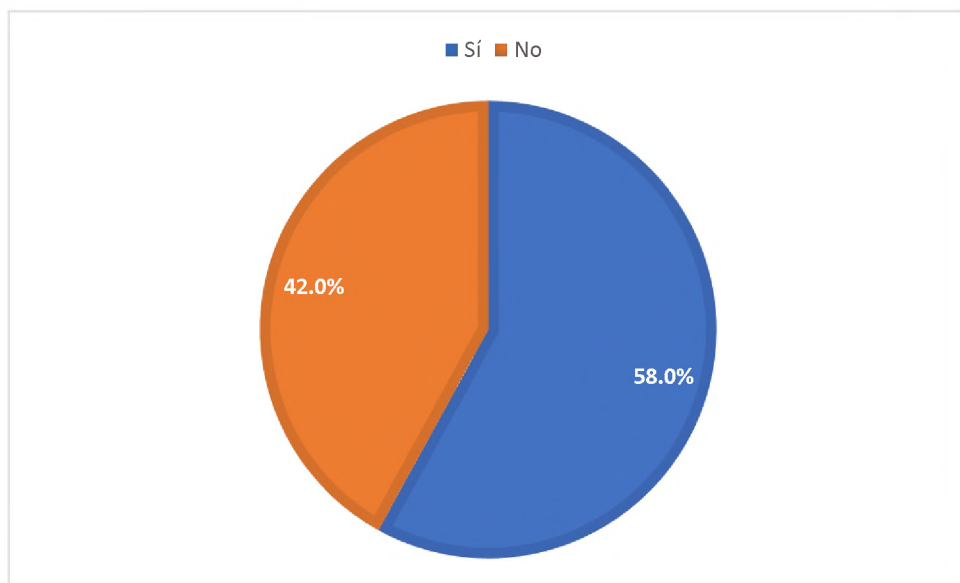
Fuente: cuadro 4.

Cuadro 5. Supervivencia global a 5 años en pacientes con enfermedad residual.

Supervivencia global en enfermedad residual	Frecuencia	%
Sí	7	58.0
No	5	42.0
Total	12	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 12 pacientes con enfermedad residual, 7 permanecen vivos, representando el 58 por ciento.



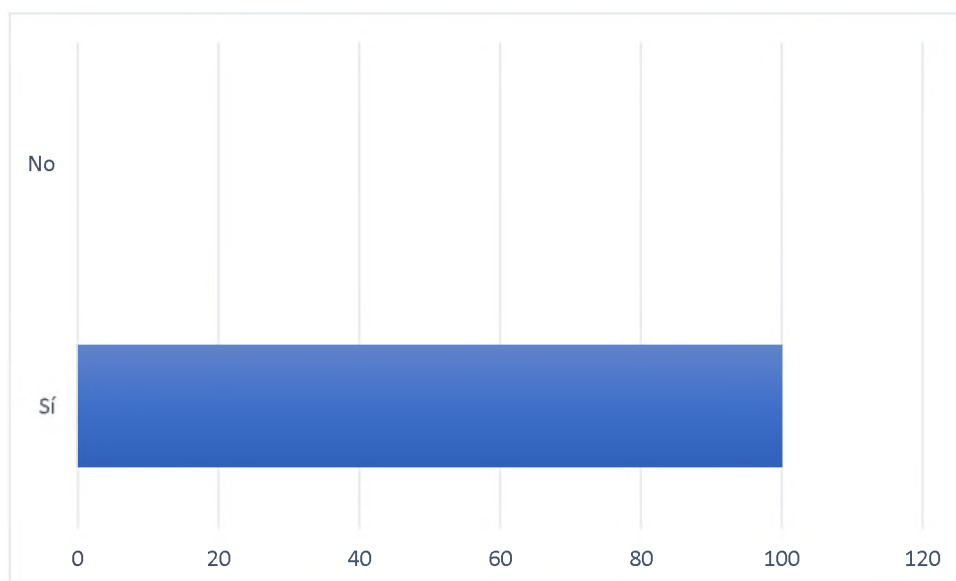
Fuente: cuadro 5.

Cuadro 6. Supervivencia global a 5 años en pacientes con respuesta completa patológica.

Supervivencia global en enfermedad residual	Frecuencia	%
Sí	10	100.0
No	0	0.0
Total	10	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 10 pacientes con respuesta patológica completa, todos permanecen vivos, representando el 100 por ciento.



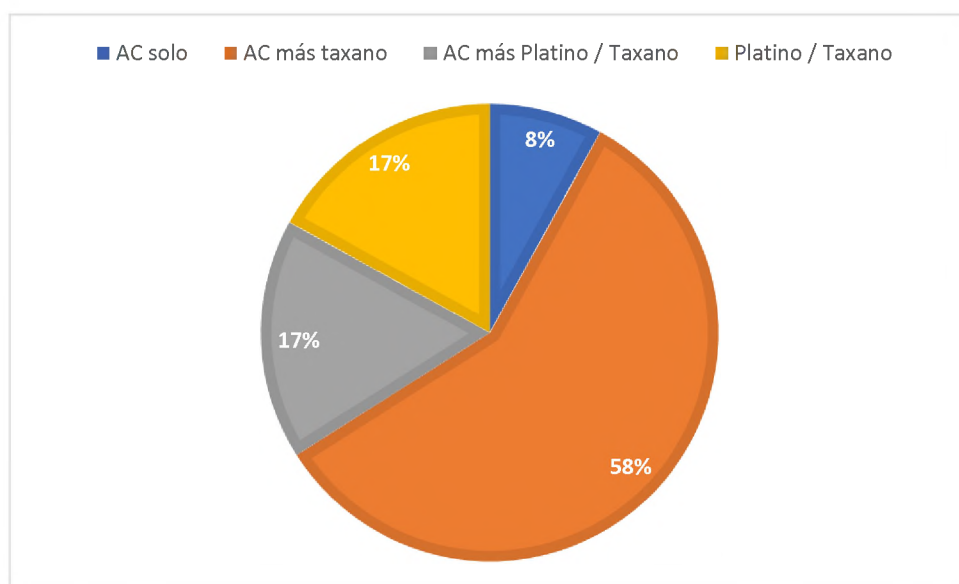
Fuente: cuadro 6.

Cuadro 7. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante utilizados en enfermedad residual.

Neoadyuvancia en enfermedad residual	Frecuencia	%
Doxorrubicina / ciclofosfamida	1	8.0
Doxorrubicina / ciclofosfamida más taxano	7	58.0
Doxorrubicina / ciclofosfamida más platino / taxano	2	17.0
Platino / taxano	2	17.0
Total	12	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 12 pacientes que obtuvieron enfermedad residual a la quimioterapia neoadyuvante el 58 por ciento recibió tratamiento a base de doxorrubicina más ciclofosfamida (AC) seguido de taxano.



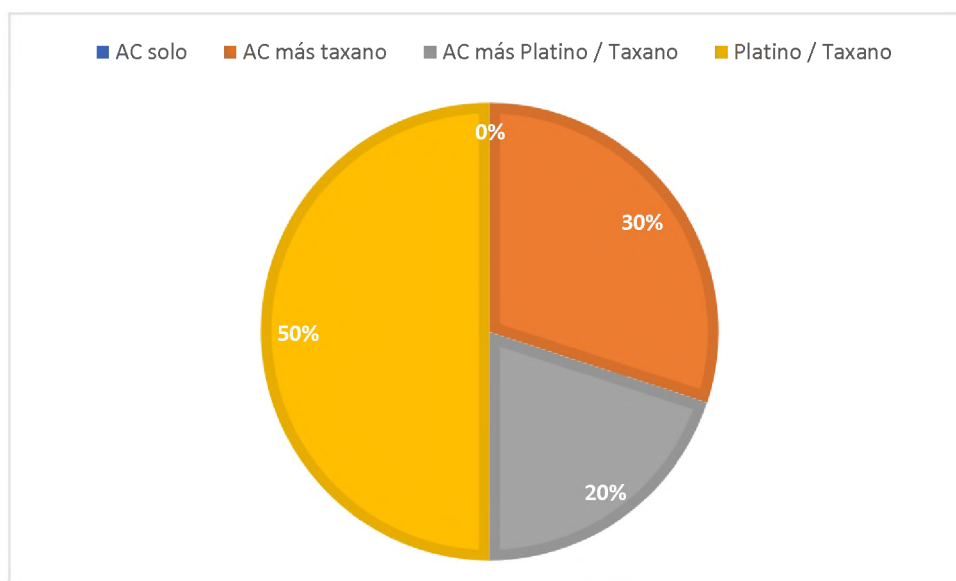
Fuente: cuadro 7.

Cuadro 8. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante utilizados en respuesta completa patológica.

Neoadyuvancia en respuesta completa patológica	Frecuencia	%
Doxorrubicina / ciclofosfamida	0	0.0
Doxorrubicina / ciclofosfamida más taxano	3	30.0
Doxorrubicina / ciclofosfamida más platino / taxano	2	20.0
Platino / taxano	5	50.0
Total	10	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 10 pacientes que lograron respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante el 50 por ciento recibió tratamiento a base de platino / taxano.



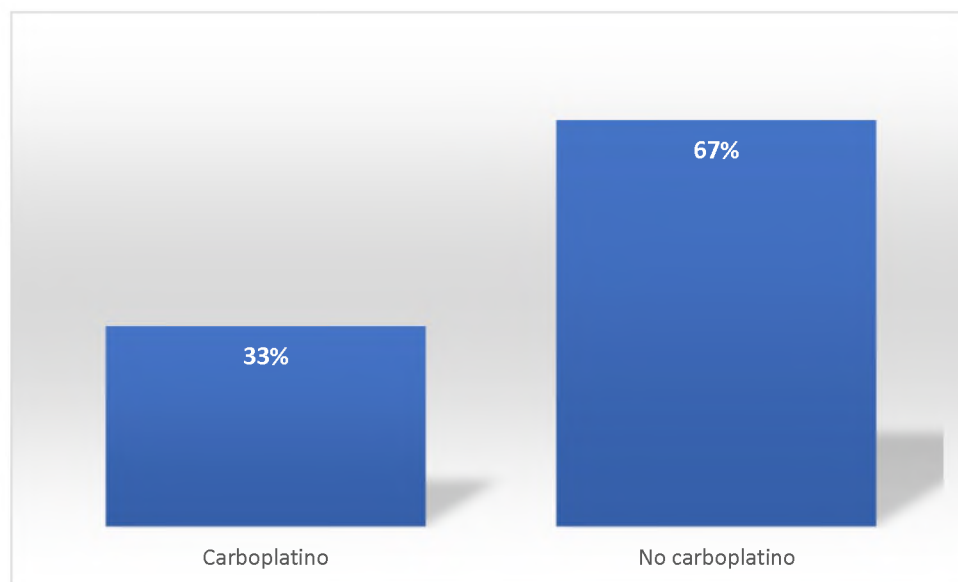
Fuente: cuadro 8.

Cuadro 9. Efecto de añadir platino a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con enfermedad residual.

Platinos en enfermedad residual	Frecuencia	%
Carboplatino	4	33.0
No carboplatino	8	67.0
Total	12	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 12 pacientes que presentaron enfermedad residual, el 67 por ciento no recibió quimioterapia neoadyuvante en la cual se incluía platino añadido.



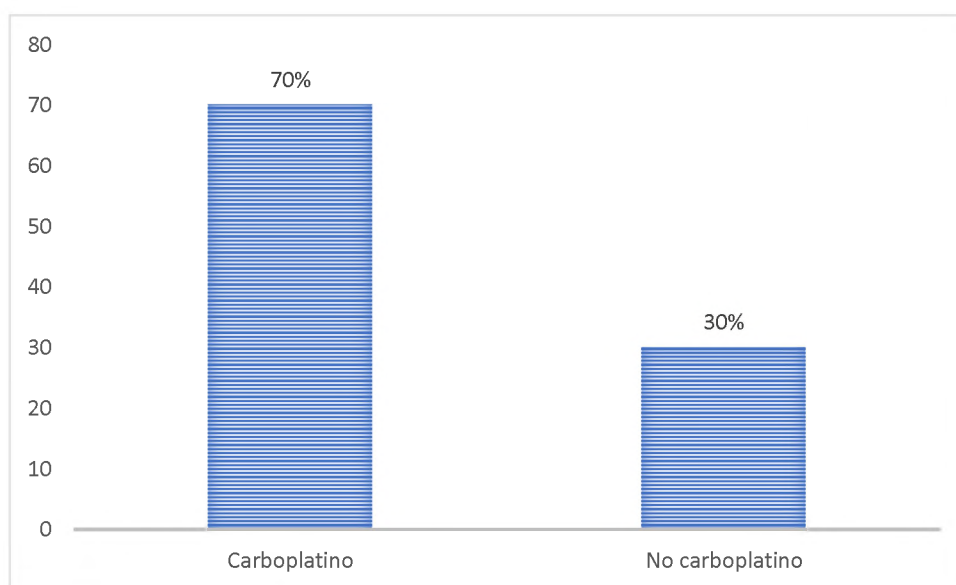
Fuente: cuadro 9.

Cuadro 10. Efecto de añadir agentes platinados a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes que lograron respuesta completa patológica.

Platinos en respuesta completa patológica	Frecuencia	%
Carboplatino	7	70.0
No carboplatino	3	30.0
Total	10	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 10 pacientes que lograron respuesta patológica completa, el 70 por ciento recibió un esquema en la cual se incluía platino añadido.



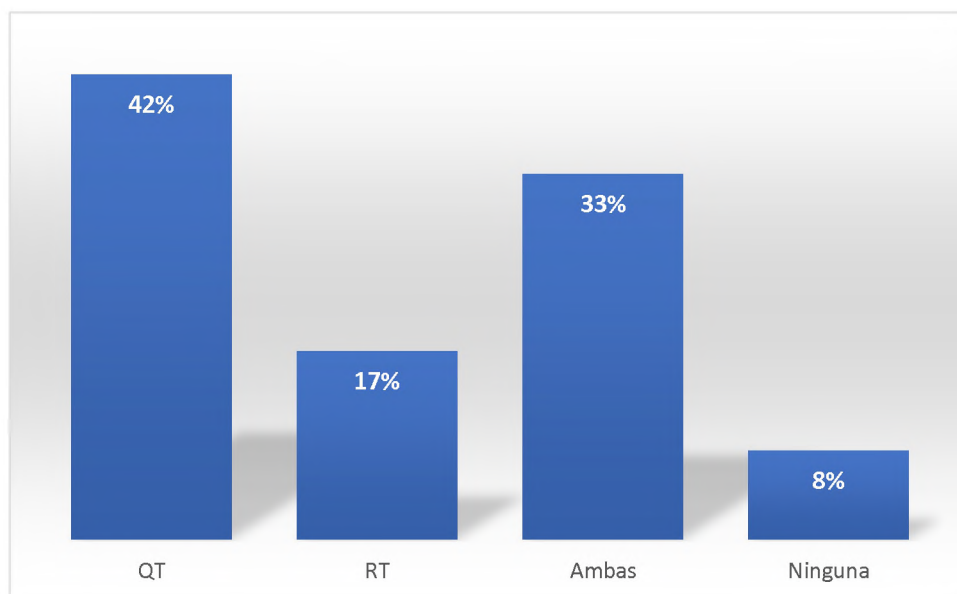
Fuente: cuadro 10.

Cuadro 11. Modalidad de terapia adyuvante utilizada en pacientes con enfermedad residual.

Enfermedad residual	Frecuencia	%
Quimioterapia	5	42.0
Radioterapia	2	17.0
Ambas	4	33.0
Ninguna	1	8.0
Total	12	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 12 pacientes que presentaron enfermedad residual, el 42 por ciento recibió como única modalidad adyuvante la quimioterapia (QT).



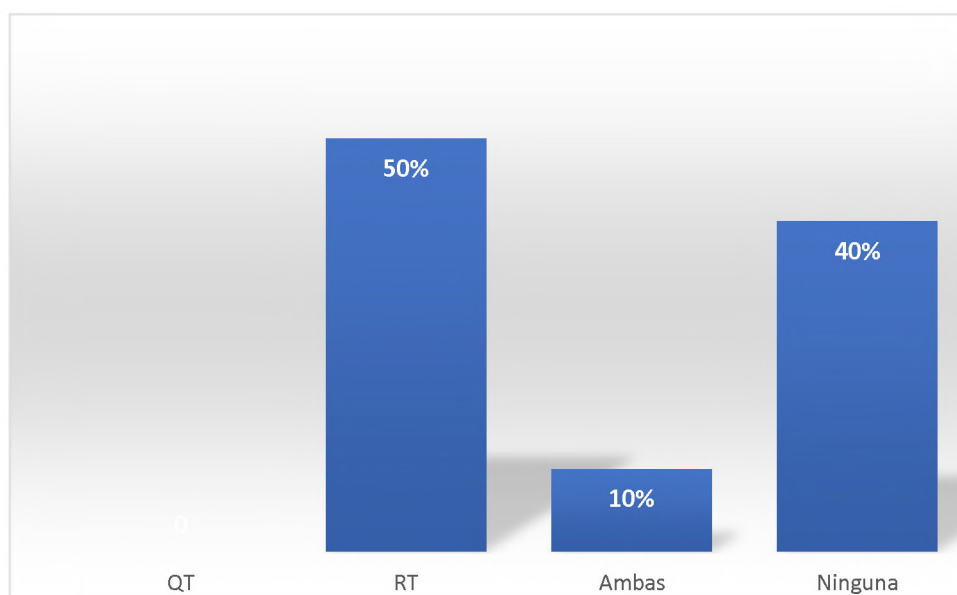
Fuente: cuadro 11.

Cuadro 12. Modalidad de terapia adyuvante utilizada en pacientes con respuesta completa patológica.

Respuesta patológica completa	Frecuencia	%
Quimioterapia	0	0.0
Radioterapia	5	50.0
Ambas	1	10.0
Ninguna	4	40.0
Total	10	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 10 pacientes que presentaron respuesta patológica completa, el 50 por ciento recibió como modalidad adyuvante radioterapia (RT).



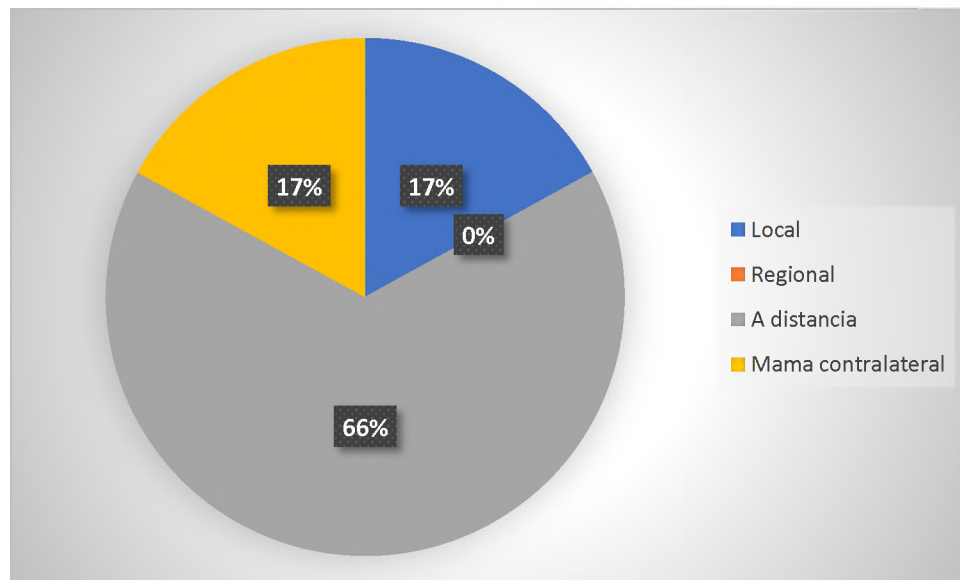
Fuente: cuadro 12.

Cuadro 13. Lugar de recurrencia más frecuente.

Lugar de recurrencia	Frecuencia	%
Local	1	17.0
Regional	0	0.0
A distancia	4	66.0
Mama contralateral	1	17.0
Total	6	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

De los 12 pacientes que presentaron enfermedad residual, 6 de estos presentaron recurrencia de la enfermedad, dentro de lo cual la recurrencia a distancia fue la que mayor se presentó, representando el 66 por ciento.



Fuente: cuadro 13.

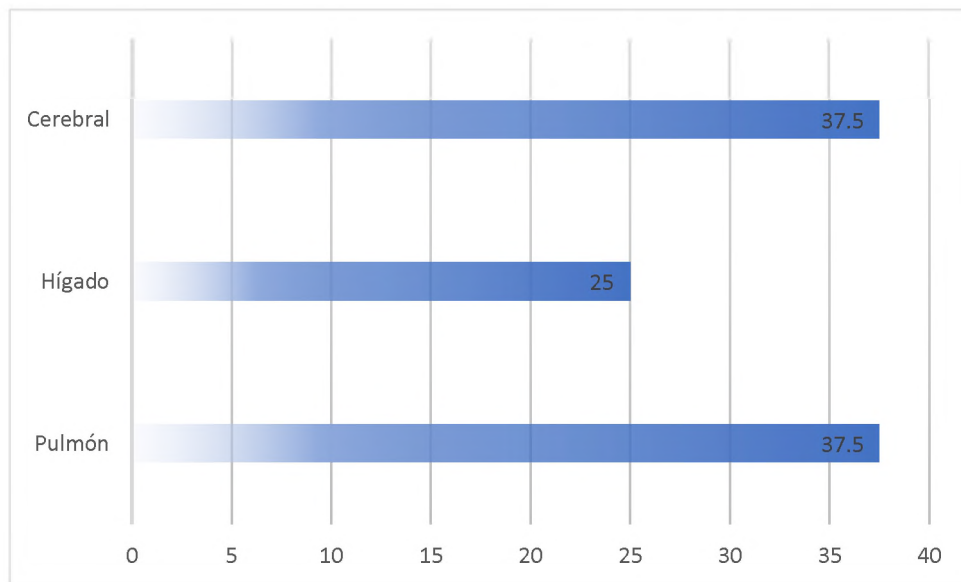
Cuadro 14. Lugar de recurrencia a distancia más frecuente.

Recurrencia a distancia*	Frecuencia	%
Pulmón	3	37.5
Hígado	2	25.0
Cerebral	3	37.5

Fuente: expediente clínico.

*En una misma paciente se podría presentar metástasis en más de un órgano.

De aquellos pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad, las metástasis a cerebro y pulmón son las más frecuentes, representadas ambas por el 37.5 por ciento.



Fuente: cuadro 14.

VIII. DISCUSIÓN

El presente estudio estuvo representado por una muestra de 63 pacientes con cáncer de mama triple negativo candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante, estimando el impacto de la respuesta patológica a la quimioterapia en las 22 pacientes que recibieron cirugía de mama con intención curativa en el 2014 en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter para valorar la supervivencia hasta el 2019.

En nuestro estudio se logró una respuesta patológica completa en el 45.5 por ciento, similar al estudio realizado por Echavarría Isabel para identificar marcadores de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en tumores triple negativos en el 2018 en la Universidad Complutense de Madrid, donde encontró que la tasa de respuesta patológica para tumores triple negativos fue de un 44.7 por ciento.

La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en las que alcanzaron respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante fue de un 100 por ciento para ambas, datos que se muestran igual que el análisis de Zarcos Irene en el 2015, en la Universidad de Granada, donde se evaluó el valor predictivo de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, encontrando que la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con tumores triple negativos que alcanzaron respuesta completa patológica fue de 100 por ciento para ambas. En ese mismo orden aquellos pacientes en nuestro estudio con enfermedad residual la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fueron de un 50 y 58 por ciento respectivamente, similares a los resultados de Neciosup Silvia, en su estudio del 2011 sobre los factores asociados a la respuesta patológica en cáncer de mama triple negativo, donde tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global fueron de 54.6 por ciento para pacientes con enfermedad residual.

Tomando en cuenta el tipo de quimioterapia neoadyuvante administrado, se presentó un 30 por ciento de respuesta patológica completa en aquellos en los que se utilizó esquema a base de doxorubicina / ciclofosfamida seguido de taxano. En el estudio CALGB 40603, publicado en 2015, aquellos pacientes triple negativos del brazo 1 seleccionados a recibir neoadyuvancia a base de taxano seguido de doxorubicina / ciclofosfamida, la respuesta patológica completa se presentó en un 41

por ciento.

En esta investigación, de los pacientes que lograron respuesta patológica completa, el 70 por ciento recibió tratamiento neoadyuvante basado en platino añadido a los esquemas y 30 por ciento no lo recibió. Comparándolos con los resultados del estudio GeparSixto, publicado en el 2014, en donde la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante en tumores triple negativos basado en platino fue de un 53.2 por ciento versus 36.9 por ciento en los que no utilizaron platino.

Masuda en su publicación del 2013 en «*Clinical Cancer Research*», sobre los diferentes tipos de respuestas a la quimioterapia neoadyuvante, plantea que aquellos tumores que no logran una respuesta patológica completa tienen peor pronóstico que las pacientes que sí la lograron, con un riesgo de recurrencia de entre el 20 al 30%. Datos superiores se presentaron en nuestro estudio donde la recurrencia se presenta en un 50% en aquellos pacientes con enfermedad residual. En base a esta situación se han tratado de evaluar el valor de la quimioterapia adyuvante en enfermedad residual, y es hasta 2017 (más allá de la fecha de inicio de nuestra investigación) cuando se publican los datos del ensayo CreateX, donde el 50 por ciento de pacientes con enfermedad residual luego de la quimioterapia neoadyuvante fueron randomizadas a recibir tratamiento con capecitabina y el grupo restante a control. Observaron que las pacientes específicamente con tumores triple negativos, las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron del 69.8 por ciento para las pacientes que recibieron capecitabina versus el 56.1 por ciento para el grupo control. Y la sobrevida global fue del 78.8 por ciento versus el 70.3 por ciento respectivamente.

Los datos encontrados en nuestro estudio sobre el lugar de recurrencia más frecuente, muestran que tanto la progresión pulmonar como cerebral se presentan en un 37.5 por ciento, datos que coinciden con los encontrados por Forte en el 2018 en la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, evaluando las características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer de mama triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico, donde la recurrencia pulmonar se presentó en un 37.5 por ciento.

IX. CONCLUSIONES

1. El tipo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante más frecuente encontrada es la enfermedad residual, presentándose en un 54.5 por ciento.
2. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes que logran respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante es de un 100 por ciento.
3. La supervivencia global a 5 años en pacientes que logran respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante es de un 100 por ciento.
4. Los esquemas de quimioterapia neoadyuvante más utilizados corresponden a los basados en atraciclinas más taxano y los que incluyen platino añadido.
5. Los esquemas basados en platinos se asocian a una mayor tasa de respuesta patológica completa, correspondiendo al 70 por ciento.
6. Los pacientes que presentan enfermedad residual luego de la quimioterapia neoadyuvante y que solamente reciben quimioterapia adyuvante sin radioterapia añadida presentan peor supervivencia.
7. Las metástasis a distancia son la forma más frecuente de recurrencia, representando un 66 por ciento y dentro de ellas las que se presentan en mayor porcentaje son la pulmonar y cerebral, ambas con un 37.5 por ciento.

X. RECOMENDACIONES

Luego de haber analizado, discutido y concluido los resultados es posible realizar las siguientes recomendaciones:

1. Al departamento de patología recomendar utilizar los marcadores en la inmunohistoquímica para identificar aquellos tumores triples negativos del tipo «*basal like*» (CK 5/6, HER-1, C-KIT), ya que de esta forma identificaríamos a aquellos pacientes «*basal like*» que podrían responder mejor a quimioterapia neoadyuvante, y a aquellos que no son «*basal like*» ayudarnos a tener en cuenta que ante la falta de respuesta a un tratamiento neoadyuvante, valorar otra modalidad o la cirugía antes que se presente la progresión de la enfermedad.
2. Estandarizar el sistema RBC como método de evaluación de la respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante.
3. Al departamento de oncología médica continuar empleando esquemas de quimioterapia neoadyuvante completos en los que se incluyan aquellos basados en antraciclinas y taxano más platino añadido.
4. Para aquellos pacientes con respuesta patológica tipo enfermedad residual, emplear en la adyuvancia modalidades en la que se incluyan tanto quimioterapia como radioterapia, no así una única modalidad.
5. Realizar investigaciones para tratar de lograr identificar los factores de mal pronóstico que favorezcan a la progresión de la enfermedad durante la quimioterapia neoadyuvante. Así como también a identificar los factores de enfermedad metastásica en aquellos que no logran una respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante.
6. Dar seguimiento a largo plazo a esta investigación para documentar las posibles recurrencias en las pacientes que lograron respuesta patológica completa e identificar si el haber empleado alguna u otra modalidad adyuvante tuvo impacto en dicha recurrencia.

XI. REFERENCIAS

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global 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 (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, 2013).
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): 427-437.
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, Albarracin 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). Genova, 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.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019- 2020	
Selección del tema	2019	Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre
Sometimiento y aprobación	2020	Enero – marzo
Recolección de datos		Abril
Tabulación y análisis de la información		Mayo
Redacción del informe		Junio
Revisión del informe		Junio
Encuadernación		Junio
Presentación		Junio

Taxano semanal

- Si no

Reducción de dosis

- Si no

Radioterapia neoadyuvante

- Si no

Datos respecto a la cirugía

Fecha de cirugía: _____

Tipo de cirugía

- Mastectomía radical modificada Cirugía conservadora

Respuesta patológica

- Completa
- Enfermedad residual: a. Mama b. Ganglionar
c. Ambas

Datos respecto a la adyuvancia

- Radioterapia quimioterapia ambas
Ninguna

Datos respecto a recurrencia

Recurrencia

- Si no

Fecha de recurrencia: _____

Tipo de recurrencia

- Local ganglionar a distancia

Tipo de enfermedad a distancia

- Pulmón hígado hueso snc
Otro:

Datos respecto supervivencia

- Supervivencia libre de enfermedad (meses): _____
- Supervivencia global (meses): _____

Fecha de fallecimiento o último seguimiento: _____

XII.3. Costos y recursos

XII.3.1. Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 2 asesores (uno metodológico y uno clínico) • Personal médico calificado en número de uno • Personas que participaron en el estudio 				
XII.3.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		1 resmas		300.00
Papel Mistique		1 resmas	300.00	500.00
Lápices		5 paquete	500.00	250.00
Borras		1 paquete	50.00	50.00
Bolígrafos		1 paquete	50.00	50.00
Sacapuntas		2 unidades	50.00	10.00
Computador Hardware:				
Pentium IVI 700 Mhz; 128 MB RAM;			5.00	
Impresora HP 932c				
Scanner: Microteck 3700				
Software:				
Microsoft Windows XP				
Microsoft Office XP				
Cartuchos HP 45 A y 78 D		2 unidades		1,200.00
			600.00	
XII.3.3. Información				
Adquisición de libros				
Revistas				
Otros documentos				
XII.3.4. Económicos				
Papelería (copias)		1000 copias	1.00	1000.00
Encuadernación		5 informes		500.00
Alimentación			100.00	2000.00
Transporte				5,000.00
Imprevistos				2,000.00
				Total \$13,010.00

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

IX.4. Evaluación

Sustentante:

Dr. Pavel Reinoso de León

Asesores:

Rubén Darío Pimentel
Metodológico

Dra. Vilma Núñez
Clínico

Jurado:

Dra. Ángela Grano de Oro

Dr. Julio Ferreras

Dra. Evelyn Ruíz

Autoridades:

Dr. Luis Homero Matos
Coordinador de la residencia

Dr. Julio Ferreras
Jefe Departamento

Dr. Álvaro Gartner Caballero
Jefe de Enseñanza

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de posgrado y Residencias médicas

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____