

República Dominicana

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Residencia de Oncología Medica

EFICACIA DE CAPECITABINA ADYUVANTE EN PACIENTES POSTQUIRURGICOS DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO Y ENFERMEDAD RESIDUAL EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER, 2016- 2018.



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

ONCOLOGIA MEDICA

Sustentante:

Millyant Bestheda Rojas Crousset

Asesores:

Dra. Vilma Núñez (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente proyecto de tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2022

CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	7
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	12
II. Planteamiento del problema	13
III. Objetivos	14
III.1. General	14
III.2. Específicos	14
IV. Marco teórico	15
IV.1. Cáncer de mama	15
IV.1.2. Clasificación molecular	15
IV.2. Definición cáncer de mama triple negativo	16
IV.2.1 Epidemiología del cáncer de mama triple negativo	16
IV.2.2 Presentación clínica	17
IV.2.3 Clasificación	17
IV.2.4 Tratamiento del cáncer de mama triple negativo	18
IV.2.5 Quimioterapia neoadyuvante	18
IV.2.6 Evaluación de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante	19

IV.2.7 Tratamiento adyuvante del cáncer de mama triple negativo	20
IV.2.8 Rol de la Capecitabina	20
IV.2.9 Nuevos tratamientos	21
V. Operacionalización de las variables	22
VI. Material y métodos	22
VI.1. Tipo de estudio	22
VI.2. Demarcación geográfica	22
VI.3. Universo	23
VI.4. Muestra	23
VI.5. Criterios	23
VI.5.1. De inclusión	23
VI.5.2. De exclusión	23
VI. 6. Instrumento de recolección de datos	24
VI. 7. Procedimiento	24
VI.8. Tabulación	24
VI.9. Análisis	24
VI.10. Aspectos éticos	25
VII. Resultados	26
VIII. Discusión	41
IX. Conclusiones	43
X. Recomendaciones	44
XI. Referencias	45

XII. Anexos	50
XII.1 Cronograma	50
XII.2 Instrumento de recolección de datos	51
XII.3 Costos y recursos	54
XII.4 Evaluación	56

Agradecimientos

A mi coordinador: Dr. Luis Homero Matos

Gracias padre por su entrega y dedicación estos años, por hacer su trabajo con tanto amor, como un verdadero padre, por enseñarnos a dudar y a creer en nosotros. Este logro sin usted no hubiera sido posible.

A la residencia de oncología médica:

Gracias por acompañarme estos años y siempre estar presente. Sin importar el año me mostraron su apoyo y cariño y forjamos una bonita amistad.

A mis maestros: Vilma Núñez, Angela grano de oro, Kreilin López, Juana Espinal, Evelyn Ruíz, Rafael López, Glennis Valenzuela y Miguel Monanci

Por sus enseñanzas y apoyo durante toda mi formación, agradezco infinitamente cada una de nuestras conversaciones, actividades académicas, salidas, cumpleaños...Gracias por siempre estar. Su amistad ha sido de gran bendición para mí.

Dedicatoria

A Dios padre todopoderoso por su inmenso amor y misericordia, por guiar mis pasos y acompañarme en cada momento. Gracias padre por todas tus bendiciones.

A mis padres: Milagro Crousset y Rafael Rojas

Por estar presentes a lo largo de mi carrera y mis especialidades. Gracias por brindarme su apoyo y amor incondicional. ¡Este es también un logro suyo!

A mis hermanas: Katherine Rojas y Stephani Rojas

Por siempre estar conmigo en cada proyecto y cada uno de mis logros, sin su apoyo no hubiera sido lo mismo, agradezco infinitamente su presencia en mi vida. ¡Han sido de gran bendición!

A mi sobrina: Rainy Luz

A mi sobrina-hija por su carisma y personalidad, eres única. Este logro espero te motive a seguir desarrollándote y a creer en ti y en todo lo que puedes lograr.

Resumen

Debido a que el cáncer de mama triple negativo es el subtipo molecular más agresivo, de peor pronóstico y con mayor tasa de recurrencia en los primeros 5 años, se marcó el objetivo de determinar la eficacia de capecitabina adyuvante en pacientes postquirúrgicos de cáncer de mama triple negativo y enfermedad residual en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, 2016- 2018. Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, y transversal de recolección retrospectiva de datos en el cual la población de estudio estuvo constituida por 30 pacientes y los datos fueron recolectados a través de la revisión de expedientes clínicos con el llenado de un instrumento de recolección de datos que incluía datos sociodemográficos, características clínicas de la enfermedad, datos respecto a los tratamientos recibidos y toxicidades asociadas. Del presente estudio se desprenden las siguientes conclusiones: La sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue de 63 por ciento. El 37 por ciento de las pacientes presentaron recurrencia, siendo la recurrencia a distancia la más frecuente con un 82 por ciento. El principal sitio de metástasis a distancia fue pulmón con un 78 por ciento. El 73 por ciento de las pacientes estaban vivas a los 3 años. El 53 por ciento recibió 6 ciclos de capecitabina. El mayor porcentaje de toxicidades fue grado 1 y 2. Las toxicidades grado 3 más frecuentes fueron el síndrome mano pie en un 17 por ciento, neutropenia, anemia y diarrea en un 10 por ciento cada una.

Palabras clave: Cáncer de mama triple negativo, enfermedad residual, capecitabina

Abstract

Due to that triple negative breast cancer is the most aggressive subtype with the worst prognosis and more recurrence rate in the first 5 years, was marked the objective to determine the efficacy of adjuvant capecitabine in patients with triple negative breast cancer and residual disease in the Dr. Heriberto Pieter oncology institute, 2016-2018. It was done an observational, descriptive and retrospective transversal collection of data in which the study population was 30 patients. The compilation of data was performed by the revision of clinical records and the completion of a formulary that contains sociodemographic data, clinical feature, treatment and toxicities. From the present study arise the following conclusions: the disease-free survival at 3 years was 63 per cent and 37 per cent of patient presented recurrence, distant recurrence was the most frequent with 82 per cent. The lung was the principle site of metastasis with 78 per cent. 73 per cent of the patients were alive at 3 years. 53 per cent received 6 cycles of capecitabine, the major percentage of toxicities was grade 1 and 2. Toxicities grade 3 more frequent was hand and foot syndrome with 17 per cent, neutropenia, anemia and diarrhea were 10 per cent each one.

Key Word: Triple negative breast cancer, residual disease, capecitabine

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más común y principal causa de muerte en mujeres a nivel mundial (1). Las tasas de incidencia y mortalidad en la población mundial han ido incrementándose continuamente desde que su registro comenzó a capturarse en el 1990. (1) Según los últimos datos de la Organización Mundial de la salud (OMS) en el 2020 el cáncer de mama representó la segunda neoplasia en frecuencia a nivel mundial, con un total de casos de 2, 261 419 para un porcentaje de 11 por ciento de todos los tumores (2).

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 (2). En los Estados Unidos (EEUU) el cáncer de mama fue el cáncer más común con un total de 281,550 casos para un 14.8 por ciento de los nuevos casos de cáncer en el 2021 (3).

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 por ciento de las dominicanas detectadas con esta enfermedad empiezan a recibir tratamiento cuando ya la enfermedad está muy avanzada (4). El registro hospitalario de tumores del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter (IOHP) reportó para el 2018 que el cáncer de mama ocupó el primer lugar frecuencia, con un total de 669 casos correspondientes al 29 por ciento de todos los nuevos casos por cáncer (5).

El cáncer de mama representa una enfermedad biológica y fenotípicamente heterogénea con un comportamiento clínico y respuesta a tratamiento diferente (6). Basados en la comprensión de los estudios de perfil de expresión de genes, 4 subtipos moleculares clínicamente relevantes fueron identificados: Luminal A, Luminal B, Her2 sobreexpresado y triple negativo (6).

- Subtipos luminales: los 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.

- 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.
- 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 representa el 15-20 por ciento de todos los cánceres de mama y se caracteriza por la falta de expresión de receptores de estrógeno y progesterona, así como Her2 negativo, se asocia a un alto índice mitótico y un alto grado histológico lo que les confiere un comportamiento agresivo (7). 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. 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 (8).

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 (9). Se ha descrito en varios trabajos que las pacientes con respuesta completa al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante presentan un menor índice de recidivas y una mejor supervivencia (10). Los pacientes que no tienen respuesta patológica completa luego de quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos tienen un 20-30 por ciento de riesgo de recurrencia (11). Para los tumores Her2 sobre expresados y luminales además de que contamos con terapia antiHer2, Hormonoterapia y radioterapia adyuvante (11). Para los tumores triple negativos no hubo un estándar de tratamiento adyuvante por muchos años, siendo solo la radioterapia el abordaje principal en este contexto, hasta que finalmente a partir del 2017 se hacen una serie de publicaciones en las que se evidencio el beneficio de ciertos agentes. (11)

I.1. Antecedentes

N. Masuda, et al, en el 2017 en Japón, publicaron el estudio CREATE-X, un estudio randomizado, multicéntrico, internacional, abierto, fase III que buscó determinar la eficacia de capecitabina adyuvante en cáncer de mama luego de quimioterapia preoperatoria en pacientes que quedaron con enfermedad residual, Her2 negativo. Recibieron de seis a ocho ciclos de monoterapia con capecitabina cuyo objetivo primario era la sobrevida libre de enfermedad y secundario la sobrevida global, se obtuvo una sobrevida libre de enfermedad a 3 años más larga en el grupo que recibió capecitabina, 74.1 por ciento versus 67.6 por ciento de los pacientes estaban vivos y libres de enfermedad a 5 años. La sobrevida global también fue más larga en el grupo de capecitabina 89.2 por ciento versus 83.6 por ciento (12).

Heikki Joensuu et al, en el 2017 en Finlandia publicaron el estudio FinXX, multicéntrico, abierto, randomizado y fase III que investigó la capecitabina adyuvante en combinación con docetaxel, epirubicina y ciclofosfamida para cáncer de mama en estadio temprano y cuyo objetivo principal era la supervivencia libre de recurrencia, para los tumores con receptores hormonales positivos y Her2 sobre expresado no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los que recibieron el esquema con capecitabina versus los que recibieron quimioterapia estándar, pero en las pacientes triples negativas si se evidenció beneficio con el esquema que contiene capecitabina con una HR 0.52 (95%, 0.31-0.92) (13).

Ana Lluch, PhD et al, en el 2019 en España publica el estudio GEICAM/CIBOMA, un estudio abierto, randomizado, multicéntrico, internacional y fase III que evaluó la capecitabina adyuvante luego de quimioterapia neoadyuvante estándar en pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano, cuyo objetivo principal fue la sobrevida libre de enfermedad (SLE) la cual no fue estadísticamente prolongada en el brazo de capecitabina versus observación con una HR de 0.82 (95% CI, 0.63-1.06), en el subgrupo de pacientes de fenotipo no basal se evidenció beneficio en añadir capecitabina con una HR para SLE de 0.53 versus 0.94 para el fenotipo basal (14).

I.2 Justificación

El cáncer de mama triple negativo es el subtipo molecular más agresivo, de peor pronóstico y con mayor tasa de recurrencia en los primeros 5 años que en los demás tipos moleculares. (15)

Es bien conocido que la respuesta patológica completa es un subrogado de sobrevida global, es por ello que alcanzar esta respuesta tras quimioterapia neoadyuvante es el principal objetivo de la misma, para aquellas pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía el pronóstico es aún peor. (6)

El tratamiento adyuvante para estas pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual es capecitabina monoterapia por los resultados de varios estudios que demostraron su beneficio tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global. (8)

Partiendo de lo previamente expuesto y reconociendo de que carecemos de datos estadísticos que muestren la realidad nacional, así como no contamos con estudios que muestren nuestra experiencia en ese contexto, se decidió realizar esta investigación.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Reconociendo que el cáncer de mama ocupa los primeros lugares en frecuencia, tanto a nivel mundial como local y de la mortalidad asociada a la misma principalmente en cáncer de mama triple negativo, en donde alcanzar la respuesta patológica completa se convierte en el principal objetivo en el abordaje inicial, urge la necesidad de instaurar tratamiento posterior efectivo que mejore los resultados a corto y largo plazo. (16)

El cáncer de mama triple negativo es el subtipo más agresivo y de peor pronóstico, para el cual la principal estrategia terapéutica es la quimioterapia tras carecer de expresión hormonal y del Her2, lo que no permite instaurar terapia dirigida. (17)

La quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas, taxano y platino se han constituido como los regímenes quimioterapéuticos estándar para estas pacientes, el objetivo de la misma es obtener una respuesta patológica completa, ya que al obtenerla esto proporciona mejor supervivencia, en cambio para aquellas con enfermedad residual su pronóstico es desfavorable, impactando tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global. (18)

Actualmente en el escenario de enfermedad residual en cáncer de mama triple negativo el estándar de tratamiento es la capecitabina adyuvante en monoterapia, el mismo ha demostrado prolongar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, no obstante, en nuestro país no contamos con estudios que evalúen su eficacia.

En consideración a lo previamente planteado, formulamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia de capecitabina adyuvante en pacientes postquirúrgicas de cáncer de mama triple negativo y enfermedad residual en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, 2016-2018?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Determinar la eficacia de capecitabina adyuvante en pacientes post quirúrgicas con cáncer de mama triple negativo y enfermedad residual en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, 2016-2018.

III.2. Específicos:

1. Identificar las edades más frecuentes
2. Definir las características clínicas de las pacientes (TNM, Grado histológico, Ki67, tipo de cirugía, quimioterapia neoadyuvante recibida)
3. Analizar la supervivencia libre de enfermedad.
4. Establecer la supervivencia global.
5. Describir las modalidades de terapia adyuvante.
6. Caracterizar el lugar de recurrencia (local, a distancia)
7. Constatar el número de ciclos de capecitabina adyuvante recibidos
8. Evaluar las dosis administradas
9. Conocer las toxicidades de la quimioterapia adyuvante
10. Estimar las reducciones de dosis

IV. MARCO TEORICO

IV.1 Cáncer de mama

El cáncer de mama es ya el tumor más diagnosticado del mundo, superando por primera vez al cáncer de pulmón, según datos publicados en 2021 por el Centro de Investigaciones sobre el cáncer (IARC, por sus siglas en inglés). (19)

En cuanto a la tasa de incidencia, se estiman 132 casos por cada 100.000 habitantes. La probabilidad estimada de desarrollar cáncer de mama siendo mujer es de 1 de cada 8. Este tipo de tumor suele aparecer entre los 35 y los 80 años, aunque la franja de los 45-65 es la de mayor incidencia, al ser el momento en el que se producen los cambios hormonales en los períodos de peri y post menopausia. (19)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) obtener mejoras en sobrevida está relacionado con la detección temprana de la enfermedad. Existen modernos tratamientos para el manejo del cáncer de mama. El tratamiento médico con anti estrógenos como tamoxifeno y raloxifeno puede evitar el cáncer de mama en individuos con alta posibilidad de desarrollo de la enfermedad. (20)

La cirugía de ambas mamas es una medida preventiva utilizada en pacientes con mutaciones en los genes del BRCA1 y 2, que reduce el 90% el riesgo de desarrollar cáncer de mama en estos pacientes. Ya en pacientes que han sido diagnosticados con cáncer de mama, existen diferentes estrategias de manejo como son, hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia, cirugía y terapia dirigida, todo depende de la clasificación molecular de la enfermedad. (20)

IV.1.2 Clasificación molecular

Todo tipo de métodos de análisis molecular ha sido aplicado al tejido tumoral con la finalidad de ayudar a determinar factores pronósticos y predictivos del cáncer, en conjunto con la introducción de tecnología basada en micromatrices, lo cual es uno de los beneficios de los métodos de análisis molecular, el desarrollo y uso de la expresión genómica para crear un sistema de clasificación basado en la biología y morfología del tumor. (21)

Perou y Sorlie propusieron "la clasificación molecular" en cáncer de mama por 1era vez en el 2000, siendo el primer estudio en mostrar las diferencias en expresión de genes. En este estudio el cáncer de mama fue dividido en diferentes subgrupos de acuerdo a la expresión de varios genes: "Luminal" (Dividido en 2 grupos dependiendo de la expresión de receptores de estrógeno y progesterona y del factor de proliferación celular; ki67), "Her2 positivo" (por ampliación y/o sobreexpresión del ErbB2/Her2) y "basal" (Tumores con receptores hormonales y Her2 negativo). (22)

IV. 2 Definición cáncer de mama triple negativo

Se define como el tipo de cáncer de mama sin expresión de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) ni del factor 2 de crecimiento epidérmico. El análisis del perfil de expresión genética lo clasifica generalmente en subtipo basal. (23)

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 negativo avanzado que expresa el ligando 1 de muerte celular programada (PD -L1). (24)

IV.2.1 Epidemiología del cáncer de mama triple negativo

Los tumores de mama triple negativos (TNBC) representan aproximadamente del 15-20 por ciento de los cánceres de mama diagnosticados en todo el mundo y del 25 por ciento de las muertes relacionadas a cáncer de mama, afecta desproporcionalmente a mujeres premenopáusicas de raza africana e hispánica y se caracteriza por un comportamiento más agresivo. (25)

En comparación con otros subtipos de cáncer de mama, suele diagnosticarse en estadios más avanzados y por un alto grado histológico con un ~2.5-fold de riesgo de metástasis a los 5 años del diagnóstico. Las metástasis son preferentemente a vísceras (lo que conlleva a peor pronóstico) a diferencia de los otros subtipos que suelen hacer metástasis a hueso, esto resulta en una mediana de muerte más corta y una supervivencia global pobre frente a otros subtipos de cáncer de mama. (25)

El 19.5% de los cánceres de mama triple negativo albergan mutaciones en el BRCA 1/2, en poblaciones hispanas y afroamericanas. Por lo que los inhibidores de la PARP son una nueva estrategia terapéutica en pacientes con dicha mutación. (24)

IV.2.2. Presentación clínica

El cáncer de mama triple negativo se presenta con un crecimiento rápido y tiene más probabilidad de ser diagnosticados clínicamente en lugar de mamográficamente que los cánceres receptores de estrógeno positivos o como cánceres de intervalo entre mamografías. 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. (23)

IV.2.3 Clasificación molecular

En el 2011, Lehmann et al. Realizó un perfil de expresión de genes en 587 muestras de tumor de cáncer de mama triple negativo y esto llevó a la clasificación actual genómica: puede subdividirse en 6 subtipos: Basal like (BL1 y BL2), Mesenquimal (M), Mesenquimal stem-like (MSL), Inmunomodulador (IM), luminal con receptor de andrógenos (LAR) y no especificado. (26)

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. (27)

El cáncer de mama triple negativo esta más asociado a condiciones hereditarias en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. En las pacientes con reciente diagnóstico menos del 10 por ciento albergan mutación del BRCA1 o BRCA2, porcentaje mayor para los pacientes triple negativos llegando a un 35 por ciento de BRCA1 y 8 por ciento BRCA2 en esa población. (27)

IV.2.4 Tratamiento del cáncer de mama triple negativo

El tratamiento del cáncer de mama guarda relación con la extensión de la enfermedad. La cirugía es esencial para el control local del tumor primario y del eventual padecimiento regional. Los tratamientos sistémicos manejan la enfermedad sistémica probada o potencial, mientras que la radioterapia contribuye a mejorar el control locorregional. (28)

Los pacientes con cáncer de mama triple negativo no se benefician de terapia hormonal o terapia dirigida al factor 2 de crecimiento epidérmico por la falta de expresión de hormonas y del Her2. Por tanto, la cirugía, la quimioterapia y radioterapia parecen ser las mejores estrategias terapéuticas para estos tumores. Sin embargo, la identificación de otros factores moleculares con el PDL-1 así como la detección de mutaciones en los genes de reparación del ADN como BRCA 1 y 2 ha permitido ampliar el arsenal terapéutico. (29)

IV.2.5 Quimioterapia 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. (30)

La quimioterapia neoadyuvante (NACT) se asocia con altas tasas de respuesta clínica y una mayor probabilidad de facilitar la cirugía cosméticamente aceptable. Por ejemplo, las pacientes que no eran candidatas para la conservación de los senos pueden ser elegibles después de NACT; aquellos con enfermedad ganglionar limitada positiva (cN1) pueden ser apropiados para una cirugía axilar más limitada después de NACT. Sin embargo, no se ha demostrado que NACT mejore la supervivencia libre de enfermedad o general en comparación con el mismo tratamiento administrado después de la cirugía. (31)

El estándar de tratamiento en el rol neoadyuvante son los regímenes basados en antraciclinas (Doxorrubicina + ciclofosfamida) seguido de un taxano (Paclitaxel o docetaxel), otro esquema libre de antraciclinas es el de ciclofosfamida + docetaxel para un grupo seleccionado de pacientes. (31)

La adición de carboplatino en el papel neoadyuvante ha mostrado incremento en la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama triple negativo de un 37 por ciento a un 52.1 por ciento (OR 1.96, 95% CI 1.46–2.62). Por lo tanto, puede ser considerado como una posible opción para las pacientes con esta enfermedad a sabiendas de que tendrán mayor toxicidad hematológica. (32)

IV.2.6 Evaluación de 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. Desde que nació la quimioterapia neoadyuvante como tratamiento terapéutico, se han propuesto múltiples sistemas de gradación de respuesta en el cáncer de mama. (33)

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. (34)

IV.2.7 Tratamiento adyuvante del cáncer de mama triple negativo

El abordaje inicial del cáncer de mama se basó por muchos años en que la enfermedad puede diseminarse vía loco regional y que podía ser curada con una cirugía agresiva. La mastectomía radical fue por muchos años el procedimiento quirúrgico estándar. Se realizaron múltiples estudios que compararon la mastectomía radical con otros procedimientos menos agresivos y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre uno y otro. A medida que ese abordaje quirúrgico ha pasado de más agresivo a menos agresivo, los tipos de terapia adyuvante han expandido sus indicaciones. (35)

Para la mayoría de los pacientes que reciben un ciclo "estándar" de quimioterapia neoadyuvante, no administramos quimioterapia adicional en el entorno adyuvante. Sin embargo, el beneficio de supervivencia para el uso de capecitabina en mujeres con enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante estándar, particularmente en aquellas con cáncer de mama triple negativo (TNBC), sugiere que tales pacientes pueden ser candidatos apropiados para la capecitabina adyuvante. Para los pacientes que no completaron el ciclo completo del tratamiento neoadyuvante, continuamos el curso planificado de tratamiento en el entorno adyuvante, haciendo ajustes de dosis según sea necesario para las toxicidades observadas. (36)

IV.2.8 Rol de la Capecitabina

La gran mayoría de los pacientes con cáncer de mama triple negativo se benefician de quimioterapia adyuvante con posibles excepciones en algunos subtipos histológicos de menor riesgo (secretorio juvenil, apocrino o carcinomas adenoides quísticos). Para los pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante la principal opción de tratamiento son los esquemas basados en antraciclinas seguida de taxanos y para aquellos que recibieron el estándar de tratamiento neoadyuvante, con enfermedad residual tras cirugía, están indicados la radioterapia secuencial con capecitabina. (32)

La capecitabina es una pro-droga oral del fluorouracilo, aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico y es efectivo luego de progresión a regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas y taxanos, lo que sugiere que los mecanismos de resistencia de estas drogas no se sobreponen entre sí. (37)

Múltiples estudios controlados randomizados han investigado la adición de capecitabina a la quimioterapia estándar en el contexto adyuvante como neoadyuvante. Algunas limitaciones en los estudios es que eran pacientes de bajo riesgo o que sustituían la quimioterapia estándar por otros regímenes, en general todos estos no demostraron beneficio de añadir capecitabina al estándar de tratamiento. (37)

En el 2017 se publica el estudio CREATE-X por Masuda et al, en el que pacientes con cáncer de mama, her2 negativo, con enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante (basada en antraciclinas o taxanos o ambos), recibieron capecitabina adyuvante por una mediana de 6 ciclos, en este estudio se evidenció que la capecitabina fue segura y efectiva, mostrando beneficio en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en las pacientes, estableciéndose así como estándar de tratamiento en el papel adyuvante. (38)

IV.2.9 Nuevos tratamientos

Algunos pacientes portadores del gen BRCA1 o BRCA 2 con enfermedad de alto riesgo pueden ser elegibles a recibir inhibidores de la PARP en adyuvancia para portadores seleccionados del gen de susceptibilidad al cáncer de mama (*BRCA*) con enfermedad de alto riesgo que han sido tratados con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, sugerimos el tratamiento adyuvante con el inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) olaparib por vía oral dos veces al día durante un año . Olaparib tiene la aprobación regulatoria de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de la línea germinal deletérea mutado, en *BRCA*, HER2 negativo y de alto riesgo que han sido tratados con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, tras los resultados del estudio OlimpiA. (36)

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
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
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

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

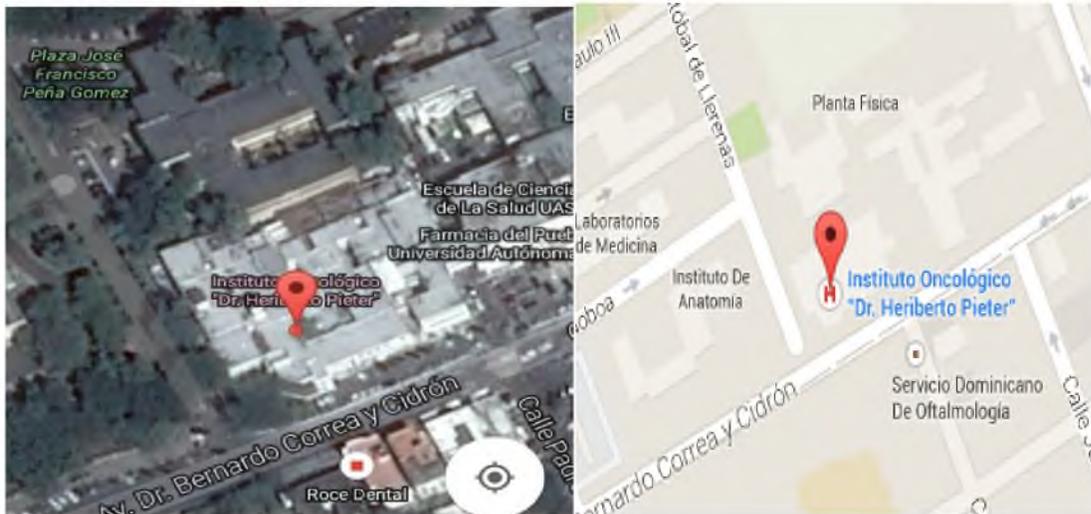
VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, y transversal de recolección retrospectiva de datos con el objetivo de determinar la eficacia de capecitabina adyuvante en pacientes post quirúrgicas con cáncer de mama triple negativo y enfermedad residual en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, 2016-2018.

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).



VII.3. Universo

Estuvo constituida por 222 pacientes a las que se les realizó cirugía por cáncer de mama triple negativo los años 2016, 2017 y 2018.

VII.5 Muestra

Estuvo constituida por 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Expedientes de pacientes de sexo femenino.
2. Adultos (≥ 18 años).
3. Cáncer de mama triple negativo estadio I-IIIb con enfermedad residual luego de quimioterapia con antraciclinas, taxano o ambos que recibieron capecitabina adyuvante.
4. ECOG 0-1

VII.5.2. De exclusión

1. Cáncer de mama bilateral
2. Segunda neoplasia sincrónica
3. Tratamiento previo con una fluopirimidina

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene 16 preguntas cerradas. Contiene datos sociodemográficos como edad y sexo, y preguntas relacionadas a la biopsia de diagnóstica, datos sobre el tipo de terapia neoadyuvante empleada, terapia adyuvante, dosis utilizada, toxicidades, recurrencia y los intervalos de supervivencia. (Ver anexo)

VII.7. Procedimiento

Luego de la aprobación por parte de la unidad de investigación de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, se procedió a llevar al departamento de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter los requisitos para obtener el permiso. El instrumento de recolección de datos fue llenado a través de la revisión de los expedientes clínicos por el sustentante. Se identificaron 222 pacientes a las que se les realizó cirugía de mama en los años 2016 al 2018, de las cuales solo 30 cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

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.

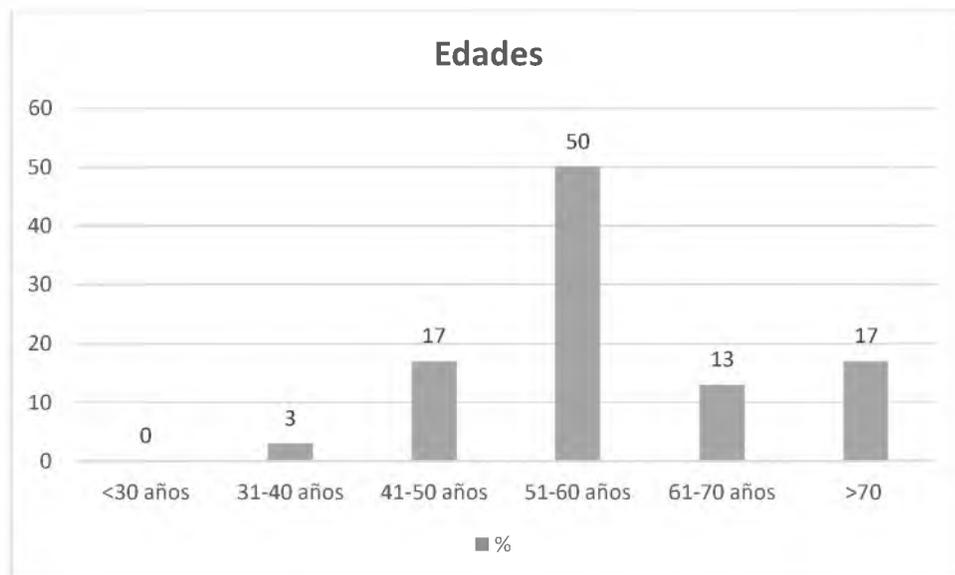
VII. RESULTADOS

Cuadro No.1 Edades de las pacientes

Rango	Número	Porcentaje
<30 años	0	0
31-40 años	1	3
41-50 años	5	17
51-60 años	15	59
61-70 años	4	13
>70 años	5	17
Total	30	100%

Fuente: expedientes clínicos.

Las edades más frecuentes correspondieron al grupo de 51-60 años representando el 59 por ciento de la población estudiada. La mediana de edad fue de 57 años.



Fuente: Cuadro No.1

Cuadro no. 2 características del tumor

	Número	Porcentaje
Tamaño tumoral		
T1	0	0
T2	9	30
T3	13	43
T4	8	27
Adenopatías		
N0	0	0
N1	20	67
N2	10	33
N3	0	0
Tipo histológico		
Ductal	30	100
Lobulillar	0	0
Grado histológico		
1	0	0
2	15	50
3	15	50
Ki 67		
<20	5	17
21-40	18	60
41-60	5	17
>60	2	6

Fuente: expedientes clínicos.

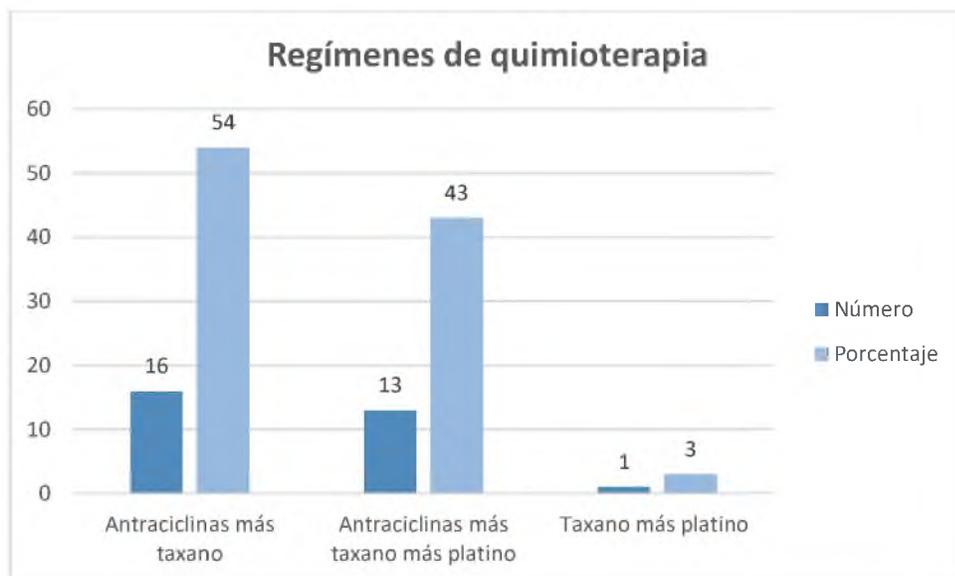
En cuanto a las características clínicas, el tamaño tumoral más frecuente fue T3 representando el 43 por ciento de las pacientes, la afectación ganglionar predominante fue N1 con un 67 por ciento, el 100 por ciento de las pacientes tenían como histología ductal infiltrante, el grado histológico 2 y 3 representaron el 50 por ciento cada uno y el índice de proliferación Ki67 fue mayor en el rango de 21-40 con un 60 por ciento.

Cuadro no.3 Tipo de quimioterapia neoadyuvante

Regímenes	Número	Porcentaje
Antraciclinas más taxano	16	54
Antraciclinas más taxano más platino	13	43
Taxano más platino	1	3
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

El 54 por ciento de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante a base de antraciclinas más taxano, el 43 por ciento de las pacientes se les añadió platino al régimen estándar.



Fuente: Cuadro No.3

Cuadro No.4 Tipo de cirugía

Cirugía	Número	Porcentaje
Mastectomía radical modificada	30	100
Cirugía conservadora	0	0
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

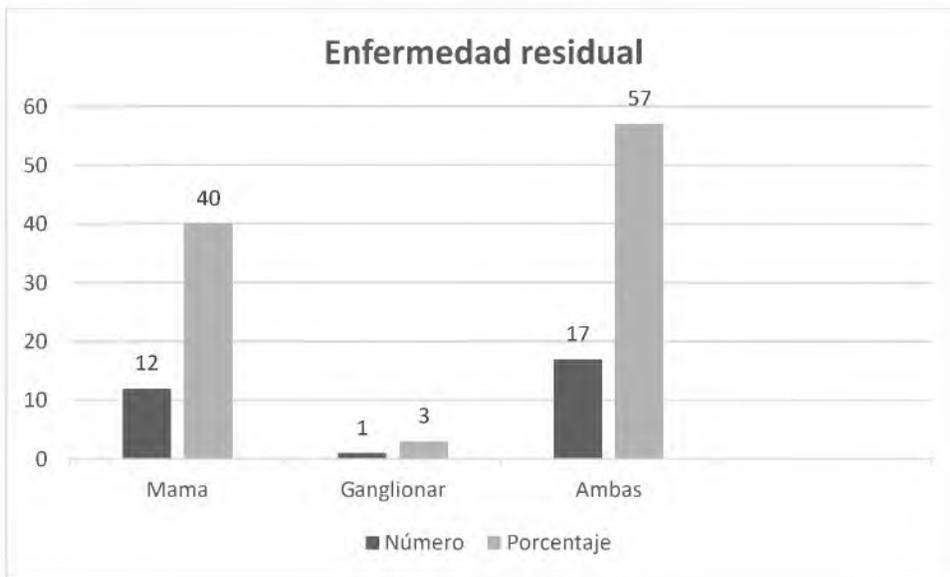
Al 100 por ciento de las pacientes se les realizo mastectomía radical modificada.

Cuadro No.5 Enfermedad residual

Enfermedad residual	Número	Porcentaje
Mama	12	40
Ganglionar	1	3
Ambas	17	57
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

El 57 por ciento de las pacientes tuvieron enfermedad residual tras cirugía tanto a nivel ganglionar como en la mama, 40 por ciento con enfermedad residual solo en mama y 3 por ciento solo a nivel ganglionar.



Fuente: Cuadro no.5

Cuadro No.6 Tratamiento adyuvante

Adyuvancia	Número	Porcentaje
Capecitabina concurrente con RT	0	0
Capecitabina con RT secuencial	30	100
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

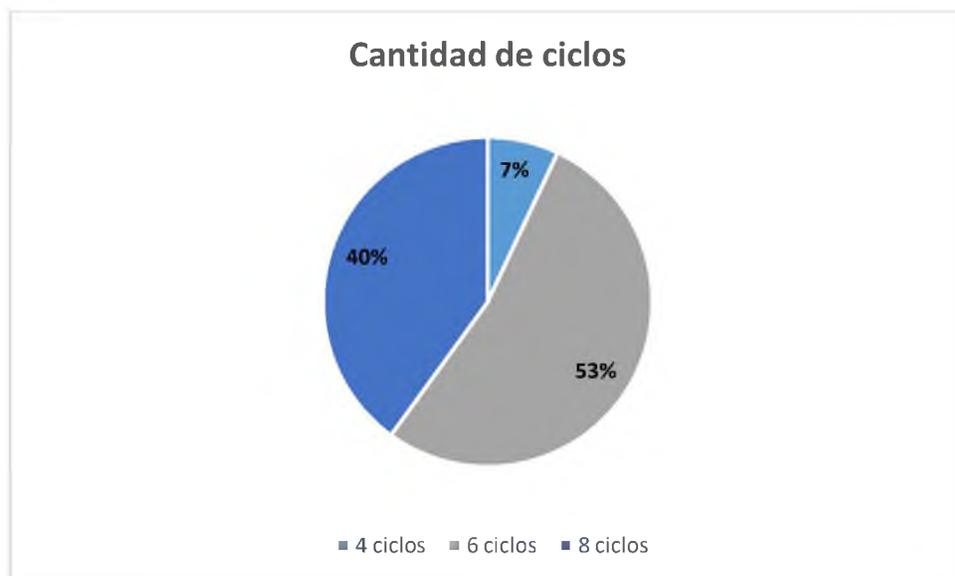
El 100 por ciento de las pacientes recibieron quimioterapia con radioterapia secuencial.

Cuadro No.7 Ciclos de capecitabina recibidos

Ciclos	Número	Porcentaje
4	2	7
6	16	53
8	12	40
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

El 53 por ciento recibió 6 ciclos de capecitabina adyuvante, seguido de 8 ciclos que fue recibido en un 40 por ciento.



Fuente: Cuadro no.7

Cuadro No.8 Dosis planificada de capecitabina

Dosis	Número	Porcentaje
850 mg/m ²	0	0
1250 mg/m ²	30	100
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

La dosis planificada para iniciar el tratamiento con capecitabina fue de 1250 mg/m² en un 100 por ciento.

Cuadro No.9 Toxicidades asociadas al tratamiento

Toxicidad	Grado I No. (%)	Grado 2 No. (%)	Grado 3 No. (%)
Hematológicas			
Neutropenia	6 (20)	2 (6)	3 (10)
Anemia	6 (20)	4 (13)	3 (10)
Leucopenia	8 (27)	2 (6)	1 (3)
Trombocitopenia	4 (13)	0	1 (3)
No hematológicas			
Diarrea	0	3 (10)	3 (10)
Nauseas	5 (17)	3 (10)	0
Vómitos	2 (6)	0	0
Fatiga	5 (17)	2 (6)	2 (6)
Anorexia	2 (6)	2 (6)	0
SMP*	8 (27)	7 (23)	5 (17)
Mucositis/estomatitis	2 (6)	0	0
Elevación enzimas hepáticas	4 (13)		

Fuente: expedientes clínicos.

*Síndrome mano pie

De las toxicidades hematológicas la anemia fue la más frecuente con un 23 por ciento G1, 13 por ciento G2 y 10 por ciento G3. De las no hematológicas el síndrome mano pie fue el más común con un 27 por ciento G1, 23 por ciento G2 y 17 por ciento G3, seguido de diarrea con un 10 por ciento G2 y G3.

Cuadro No.10 Reducciones de dosis

	Número	Porcentaje
1 reducción	8	27
2 reducciones	4	13.5
Suspensión de tratamiento	2	7
Muerte asociada a tratamiento	0	0
Total reducciones	12	40.5

Fuente: expedientes clínicos.

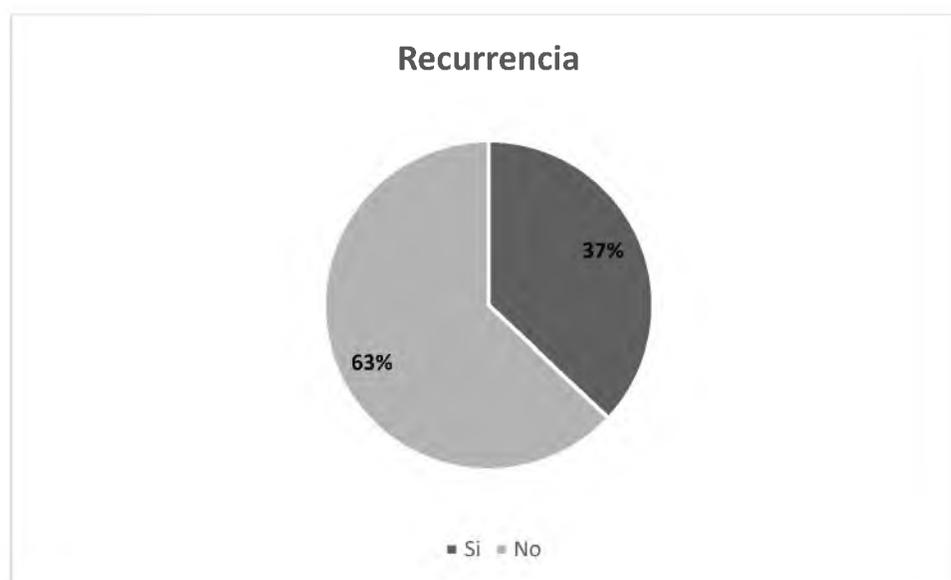
A 12 de las 30 pacientes se les redujo la dosis de capecitabina para un 40.5 por ciento. 8 de ellas tuvieron 1 reducción y 4 2 reducciones. No se registraron muertes asociadas al tratamiento y en 2 pacientes se suspendió el mismo por toxicidad inaceptable.

Cuadro No.11 Datos respecto a recurrencia

Recurrencia	Número	Porcentaje
Si	11	37
No	19	63
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

De las 30 pacientes, 11 presentaron recurrencia de la enfermedad para un 37 por ciento.



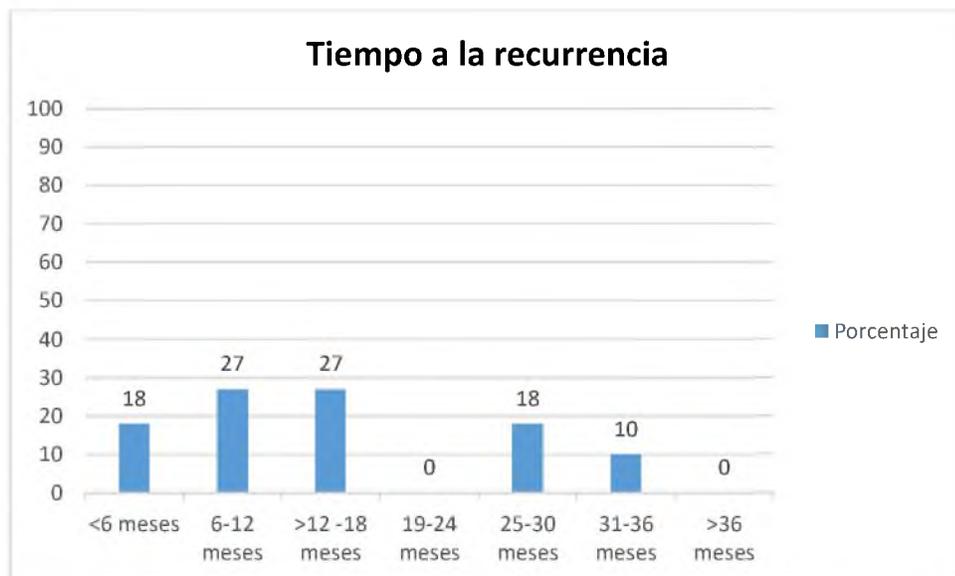
Fuente: Cuadro no. 11

Cuadro No. 12 Tiempo a la recurrencia

Tiempo en meses	Número	Porcentaje
<6 meses	2	18
6-12 meses	3	27
>12 -18 meses	3	27
19-24 meses	0	0
25-30 meses	2	18
31-36 meses	1	10
>36 meses	0	0
Total	11	100

Fuente: expedientes clínicos.

De las 11 pacientes que recurrieron 3 lo hicieron entre los 6-12 meses y los 12-18 meses para un 27 por ciento para ambos. No se evidenciaron recurrencias luego de los 3 años del tratamiento.



Fuente: Cuadro no. 12

Cuadro No.13 Tipo de recurrencia

Tipo de recurrencia	Número	Porcentaje
Local	2	18
Distancia	9	82
Total	11	100

Fuente: expedientes clínicos.

9 de las 11 pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad lo hicieron a distancia para un 82 por ciento, el restante 18 por ciento correspondió a recurrencia local.



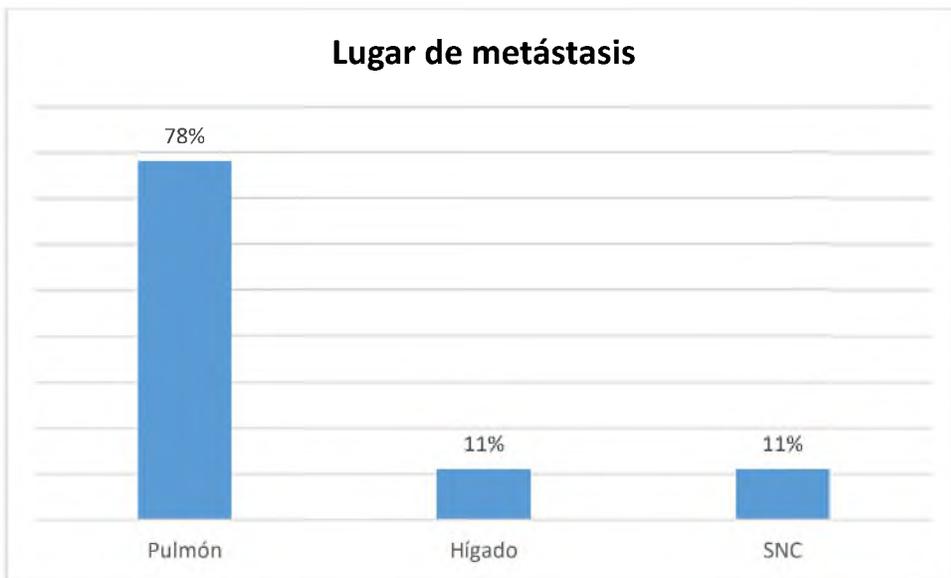
Fuente: Cuadro no. 13

Cuadro No.14 Metástasis a distancia

Lugar de metástasis	Número	Porcentaje
Pulmón	7	78
Hígado	1	11
SNC	1	11
Total	9	100

Fuente: expedientes clínicos.

De las 9 pacientes que recurrieron a distancia 7 lo hicieron a pulmón representando el 78 por ciento, a hígado y SNC con 1 paciente cada uno.



Fuente: Cuadro no. 14

Cuadro No.15 Sobrevida libre de enfermedad a 3 años

Recurrencia	Número	Porcentaje
Si	11	37
No	19	63
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

A los 3 años 19 pacientes correspondientes al 63 por ciento estaban libres de enfermedad.

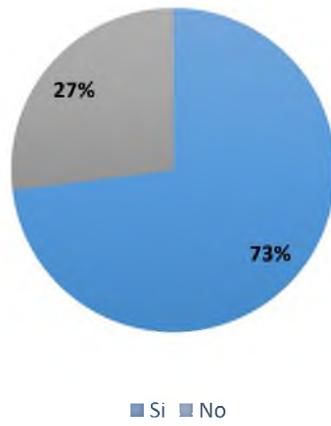
Cuadro No. 16 Sobrevida global a 3 años

Sobrevida global	Número	Porcentaje
Si	22	73
No	8	27
Total	30	100

Fuente: expedientes clínicos.

A los 3 años 22 pacientes estaban vivos y 8 fallecieron para un 73 y 27 por ciento respectivamente.

Sobrevida global a 3 años



Fuente: Cuadro no.16

VIII. DISCUSION

En nuestro estudio se evidenció una sobrevida libre de enfermedad a 3 años del 63 por ciento y una sobrevida global a 3 años del 73 por ciento, datos similares a los resultados del estudio CREATE-X de Masuda et al del 2017 en el que se evaluó la capecitabina adyuvante en pacientes con cáncer de mama luego de quimioterapia preoperatoria, en el cual la sobrevida libre de enfermedad fue de 69 por ciento y sobrevida global de 78 por ciento.

En cuanto a las características clínicas se obtuvo que la edad media de las pacientes fue de 57 años, el 100 por ciento tuvo histología ductal infiltrante, el grado nuclear 2 y 3 representaron el 50 por ciento cada uno, el 57 por ciento de las pacientes tenían N1, el 54 por ciento recibió quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos, el 100 por ciento se le realizó mastectomía radical modificada y radioterapia, datos concordantes y discordantes con el CIBOMA trial de Lluch et al del 2019 en el que la edad media de las pacientes fue de 50 años, el 88 por ciento tenía histología ductal infiltrante, el 72 por ciento tenía G3, el 54 por ciento no tenían afectación nodal, el 67.5 por ciento recibió antraciclinas seguida de taxanos, el 54.7 por ciento se le realizó cirugía conservadora de la mama y en el 89.9 por ciento recibieron radioterapia.

El 53 por ciento de las pacientes recibió 6 ciclos de capecitabina y el 40 por ciento 8 ciclos, en el 40.5 por ciento hubo reducciones de dosis, 27 por ciento 1 reducciones y el 13.5 por ciento 2 reducciones y a 2 pacientes se les suspendió la capecitabina. No se asociaron muertes al tratamiento. El síndrome mano pie fue el evento adverso más común con un 67 por ciento siendo G3 solo en el 17 por ciento de los casos. En cuanto a las toxicidades hematológicas la anemia y neutropenia G3/4 se presentaron en el 10 por ciento y la leucopenia G3/4 en un 3 por ciento. Las toxicidades no hematológicas mas comunes (>10 por ciento) fueron fatiga, diarrea y elevación de enzimas hepáticas, en su mayoría G1/2. Datos concordantes con el estudio CREATE-X de Masuda et al del 2017 en el que el 57.9 por ciento recibió 6 ciclos y 37.8 por ciento 8 ciclos, 36.7 por ciento de las pacientes se les hizo reducciones de dosis y 24 por ciento discontinuaron el mismo. El síndrome mano pie fue el evento adverso más común con un 73.4 por ciento siendo G3 en un 11 por ciento.

En cuanto a las toxicidades hematológicas la neutropenia G3/4 fue de 6.3 por ciento, leucopenia G3/4 1.3 por ciento. En las no hematológicas (ocurrieron >20 por ciento) fueron fatiga, náuseas, diarrea y elevación de las enzimas hepáticas, la mayoría G1/2. No se asoció mortalidad al tratamiento.

Las recurrencias locales representaron el 18 por ciento y a distancia el 82 por ciento, siendo el pulmón el sitio de metástasis a distancia más frecuente con un 78 por ciento seguido por SNC e hígado en un 11 por ciento cada uno, datos concordantes con el CIBOMA-Trial de Lluch et al del 2019 en el que el 36 por ciento de las recurrencias fueron locales y el 64 por ciento a distancia siendo el pulmón el de mayor frecuencia con un 31 por ciento y SNC e hígado con un 2.9 por ciento cada uno.

IX. CONCLUSIONES

- El grupo de 51-60 años fue el más frecuente con un 50 por ciento. La mediana de edad fue de 57 años.
- El 43 por ciento de las pacientes tenía un T3 y el 67 por ciento N1. El 100 por ciento de las pacientes tenían histología ductal infiltrante y el grado histológico 2 y 3 representaron el 50 por ciento cada uno.
- El 54 por ciento de las pacientes recibió quimioterapia estándar neoadyuvante a base de antraciclinas y taxanos y al 43 por ciento se le añadió platinos. Al 100 por ciento de las pacientes se le realizó mastectomía radical modificada.
- El 53 por ciento recibió 6 ciclos de capecitabina y el 40 por ciento 8 ciclos. Sólo el 7 por ciento recibió 4 ciclos.
- El mayor porcentaje de toxicidades fue grado 1 y 2. Las toxicidades grado 3 más frecuentes fueron el síndrome mano pie en un 17 por ciento, neutropenia, anemia y diarrea en un 10 por ciento cada una. En el 40 por ciento de las pacientes se tuvo que hacer reducciones de dosis; 27 por ciento una reducción y 13 por ciento dos reducciones. En el 7 por ciento de las pacientes se interrumpió el tratamiento por toxicidad inaceptable, no hubo muertes asociadas al tratamiento.
- La sobrevida libre de enfermedad a 3 años fue de 63 por ciento. El 37 por ciento de las pacientes presentaron recurrencia, siendo la recurrencia a distancia la más frecuente con un 82 por ciento. El principal sitio de metástasis a distancia fue pulmón con un 78 por ciento.
- El tiempo a la recurrencia fue más frecuente de 6-12 meses y de 12 meses a 18 meses ambos con 27 por ciento.
- El 73 por ciento de las pacientes estaban vivas a los 3 años, 8 de las 30 pacientes fallecieron, lo que representó el 27 por ciento.

X. RECOMENDACIONES

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

- Al departamento de tumores mamarios hacer énfasis en procedimientos más conservadores de la mama, reconociendo los aspectos psicológicos implicados en cirugías más agresivas.
- Al departamento de oncología médica a hacer correcta selección a la terapia adyuvante con capecitabina, evaluando de manera sistemática los eventos adversos que pueden presentarse para así evitar las reducciones y suspensiones de tratamiento.
- Dar seguimiento a largo plazo de esta investigación para evaluar los beneficios de la capecitabina adyuvante a 5 o 10 años tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global.

XI. REFERENCIAS

1. Sarah M. Limaa,b , Rebecca D. Kehma , Mary Beth Terry. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, agegroups, and fertility patterns. 589-5370/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd.
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2020 statistics. [20-Breast-fact-sheet.pdf \(iarc.fr\)](#) (Accessed on January 10, 2022).
3. National cancer institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. 2021 statistics. [Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts](#). (Accessed on January 10, 2022).
4. <https://www.resumendesalud.net/77-oncologia/18178-cual-es-la-situacion-real-del-cancer-en-rd>
5. Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Registro Hospitalario de tumores. [Estadísticas-2018.pdf \(iohp.org\)](#). (Accessed on January 10, 2022).
6. Renan Gomes do Nascimento, Kaléu Mormino Oton. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? Faculty of Medicine, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brazil. *Mastology* 2020;30:e20200024
7. Patricia Cortazar, MD1 and Charles E. Geyer Jr., MD. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1441–1446
8. DeVita, Hellman, and Rosenbergs, *Cancer principles and practice og oncology*, 10th edition, WK Health library. *Molecular biology of breast cancer*, Chapter 78, page 111.
9. 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
10. 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

11. Kuroi K, Toi M, Ohno S, et al. Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG. *Breast Cancer* 2015; 22:486-95
12. N. Masuda, S.-J. Lee, S. Ohtani, Y.-H. Im, E.-S. Lee, I. Yokota, K. Kuroi, S.-A. Im, B.-W. Park, S.-B. Kim, Y. Yanagita, S. Ohno, S. Takao, K. Aogi, H. Iwata, J. Jeong, A. Kim, K.-H. Park, H. Sasano, Y. Ohashi, and M. Toi. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-59.
13. Heikki Joensuu, MD; Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, MD; Riikka Huovinen, MD; Arja Jukkola-Vuorinen, MD; Minna Tanner, MD; Riitta Kokko, MD; Johan Ahlgren, MD; Päivi Auvinen, MD; Outi Lahdenperä, MD; Sanna Kosonen, MD; Kenneth Villman, MD; Paul Nyandoto, MD; Greger Nilsson, MD; Paula Poikonen-Saksela, MD; Vesa Kataja, MD; Jouni Junnila, MSc; Petri Bono, MD; Henrik Lindman, MD. Adjuvant Capecitabine in Combination With Docetaxel, Epirubicin, and Cyclophosphamide for Early Breast Cancer The Randomized Clinical FinXX Trial. *JAMA Oncol*. Published online March 2, 2017
14. Ana Lluch, PhD; Carlos H. Barrios, MD^{4,5}; Laura Torrecillas, MD ; Manuel Ruiz-Borrego, MD; Jose Bines, MD, PhD; Jose Segalla, MSc, MD, Angel Guerrero-Zotano, MD, Jose A. Garcia-Saenz, MD, PhD; Roberto Torres, MD; Juan de la Haba, MD, PhD, Elena Garcia-Martinez, MD, PhD; Henry L. Gomez, MD; Antonio Llombart, MD, PhD; Javier Salvador Bofill, MD; Jose M. Baena-Cañada, PhD. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). Accepted on November 12, 2019 and published at jco.org on December 5, 2019.
15. Sibylle Loibl, Philip Poortmans, Monica Morrow, Carsten Denkert, Giuseppe Curigliano. Breast cancer. *Lancet* 2021; 397: 1750–69 Published Online April 1, 2021.
16. 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.

17. Yersal O, Barutea S: Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3): 412-424.
18. 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
19. Sistema Europeo de Información del Cáncer (European Cancer Information System, ECIS). *Estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer 2020*. Visitado el 24 de marzo del 2022. Disponible en <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/el-cancer-de-mama-se-puede-prevenir/incidencia-del-cancer-de-mama#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20es,ca-sos%20por%20cada%20100.000%20habitantes>.
20. Muhammad Daniyal and Asmat Ullah Khan, Akram et al. Awareness and current knowledge of breast cancer, *Biol Res* (2017) 50:33 DOI 10.1186/s40659-017-0140-9
21. Nuket Eliyatkin, Evrim Yalçın, Baha Zengel, Safiye Aktaş, Enver Vardar. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health* 2015; 11: 59-66 DOI: 10.5152/tjbh.2015.1669.
22. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-752. (PMID: 10963602)
23. Li Yin, Jiang-Jie Duan, Xiu-Wu Bian, and Shi-cang Yu. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Yin et al. *Breast Cancer Research* (2020) 22:61 <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>
24. M. S. Orban Frontini, A. L. Ulloa Bevacqua, C. P. Arias, C. Gon, V. Sanchotena, M. Carrasco Maldonado, G. Horton, C. Garbovesky, D. Flaks. Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos.

25. Alice Lee, Mustafa B.A. Djamgoz. Triple negative breast cancer: emerging therapeutic modalities and novel combination therapy, *Cancer Treatment Reviews* (2017), doi: [https://doi.org/ 10.1016/j.ctrv.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.003)
26. Dong-Yu Wang, Zhe Jiang, Yaacov Ben-David, James R. Woodgett & Eldad Zacksenhaus. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. (2019) 9:19107 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55710-w>.
27. 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.
28. Oscar Arrieta, Martin Granados García y José Hinojosa. Tratamiento del cáncer, oncología médica, quirúrgica y radioterapia, 2da edición, 2020 por Editorial el manual moderno, México.
29. Hanan Ahmed Wahba, Hend Ahmed El-Hadaad. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med* 2015; 12:106-116. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0030
30. 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.
31. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz. Respuesta patológica completa y beneficio clínico a largo plazo en cáncer de mama: el análisis agrupado CTNeoBC.G. *Lancet* 2014 Julio;384(9938):164-72. Epub 2014 Feb 14.
32. Joe Mehanna¹ Fady GH Haddad¹ Roland Eid¹ Matteo Lambertini^{2,3} Hampig Raphael Kourie. Triple-negative breast cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape. *International Journal of Women's Health* 2019;11 431–437.

33. Rouzier R, Puztai 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; 23:8331-833
34. 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
35. Jesus Anampa, Della Makower and Joseph A. Sparano. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. Anampa et al. *BMC Medicine* (2015) 13:195 DOI 10.1186/s12916-015-0439-8
36. Harold J Burstein, MD, PhD. Selección y administración de quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama HER2 negativo. Revisión de la literatura actualizada a través de: Marzo 2022. | Este tema se actualizó por última vez: 15 de marzo de 2022. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/selection-and-administration-of-adjuvant-chemotherapy-for-her2-negative-breast-cancer?search=triple%20negativo%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20adyuvancia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3753530388
37. Asya N. Varshavsky-Yanovsky, MD, PhD1 and Lori J. Goldstein, MD. Role of Capecitabine in Early Breast Cancer. © 2019 by American Society of Clinical Oncology Accepted on November 12, 2019 and published at jco.org on December 5, 2019: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02946>
38. Xingfa Huo¹, Jinming Li¹, Fuxing Zhao, Dengfeng Ren, Raees Ahmad, Xinyue Yuan, Feng Du and Jiuda Zhao. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Huo et al. *BMC Cancer* (2021) 21:78 <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07791-y>

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019- 2020	
Selección del tema	2021	Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre
Sometimiento y aprobación	2022	Enero – febrero
Recolección de datos		
Tabulación y análisis de la información		Marzo – abril
Redacción del informe		
Revisión del informe		Mayo
Encuadernación		Junio
Presentación		Julio

Respuesta patológica

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

Datos respecto a la adyuvancia

a. Radioterapia concurrente con QT b. Capecitabina +RT secuencial c. Capecitabina sola

Cantidad de ciclos de Capecitabina recibidos

a. 4 b. 6 c. 8 d. más de 8

Dosis recibida

a. 850mg/m² b. 1250mg/m² c. otra _____

Toxicidad

Toxicidad	Grado I	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematológicas				
Neutropenia				
Anemia				
Leucopenia				
Trombocitopenia				
No hematológicos				
Diarrea				
Nauseas				
Vómitos				
Fatiga				
SMP				
Aumento de bilirrubinas				
Mucositis/estomatitis				

Elevación enzimas hepáticas				
-----------------------------	--	--	--	--

Reducciones de dosis

- 1 Reducción
- 2 Reducciones
- Mas de 2 reducciones
- Suspensión de tratamiento
- Muerte asociada al tratamiento

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 SNS
- Otro: _____

Datos respecto supervivencia

- Supervivencia libre de enfermedad a 3 años (meses): _____
- Supervivencia global a 3 años (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:		5.00	
Pentium IVI 700 Mhz; 128 MB RAM;			
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	100.00	500.00
Alimentación			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

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Millyant Rojas

Dra. Millyant Rojas Crousset

Asesores:

[Signature]

Claridania Rodríguez

Metodológico

[Signature]

Dra. Vilma Núñez

Clínico

Jurado:

[Signature]

Dra. Ángela Grano de Oro

[Signature]

Dr. Rafael López

[Signature]

Dra. Evelyn Ruíz

Autoridades:

[Signature]

Dr. Luis Homero Matos

Coordinador de la residencia

[Signature]

Dr. Julio Ferreras

Jefe Departamento



[Signature]

Dra. Claridania Rodríguez

Coordinadora Unidad de posgrado y Residencias médicas

[Signature]

Dr. William Duke

Decano Facultad Ciencias de la Salud



Fecha de presentación: 20/7/22

Calificación: 100