

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA CLÍNICA DE LA QUIMIOTERAPIA VERSUS
LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA
TRIPLE NEGATIVO**

GRETTEL MARÍA NAVARRO VARGAS

TUTOR: DR. ENRIQUE PACHECHO OVARES

**SEDE ARANJUEZ
SAN JOSÉ, COSTA RICA,**

DICIEMBRE 2020

Tabla de contenido

DEDICATORIA	7
AGRADECIMIENTO	8
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
Objetivos	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	13
Justificación	14
Antecedentes.....	16
Antecedentes Históricos	16
Antecedentes Internacionales.....	18
Antecedentes Nacionales.....	24
Proyecciones.....	25
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	26
2.1 Glándula Mamaria	26
2.1.1 Anatomía	26
2.1.2 Tejido de la mama	27
2.1.3 Ligamentos de Cooper.....	28
2.1.4 Lóbulos	29
2.1.5 Lobulillos.....	29
2.1.6 Irrigación sanguínea y linfática	29
2.1.7 Fisiología de la mama	31
2.2 Cáncer	34
2.2.1 Factores de Riesgos	39
2.2.2 Fisiopatología	39
2.2.3 Diagnóstico	40

2.2.4 Estadio de la enfermedad.....	41
2.2.5 Epidemiología	42
2.3 Cáncer de mama	45
2.3.1 Factores de Riesgo del cáncer de mama	48
2.3.3 Cáncer triple negativo	54
2.3.3 Manifestaciones clínicas.....	57
2.3.4 Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.....	59
2.3.5 Prevención	67
2.3.6 Tratamiento	69
2.4 Quimioterapia	73
2.4.1 Tipos de quimioterapia.....	75
2.4.2 Administración de la Quimioterapia.....	75
2.4.3 Riesgo de la quimioterapia	76
2.4.4 Beneficios de quimioterapia.....	78
2.4.5 Fármacos usados en la quimioterapia	79
2.4.6 Mecanismo de acción	82
2.4.7 Vía de administración	84
2.5 Inmunoterapia.....	86
2.5.1 Tipos de inmunoterapia.....	87
2.5.2 Efectos adversos de la inmunoterapia	91
2.5.3 Beneficios de inmunoterapia.....	91
2.5.4 Fármacos usados en la inmunoterapia.....	92
2.5.5 Vía de administración	95
CAPÍTULO II	96
<i>I: MARCO METODOLÓGICO</i>	<i>96</i>
<i>Enfoque de la Investigación</i>	<i>96</i>
<i>Diseño de la Investigación.....</i>	<i>97</i>
<i>Criterios de Inclusión y Exclusión</i>	<i>97</i>
<i>Recolección y Análisis de Datos</i>	<i>102</i>
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS.....	103

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES128
BIBLIOGRAFIA134

Índice de Tablas

Tabla 1: Características clínico-patológicas del Cáncer de mama	47
Tabla 2: Factores de riesgo cáncer de mama	49
Tabla 3: Subtipos de receptores y comportamiento del Cáncer de mama.....	55
Tabla 4: Incidencia del cáncer de mama triple negativo, por año y estadio.....	56
Tabla 5: Clasificación de resultados según BI-RAD	61
Tabla 6: Combinaciones que no contienen Trastuzumab.....	72
Tabla 7: Combinaciones que contienen Trastuzumab.....	72
Tabla 8: Anticuerpos Monoclonales	92
Tabla 9: Fuentes de Información	98
Tabla 10: Unidad De Análisis.....	101
Tabla 11: Características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante, según respuesta patológica completa (RPC)	105
Tabla 12: Inhibidores de PD-1 / PD-L1 en el tratamiento del cáncer de mama.....	109
Tabla 13: Inhibidores de PD-1 / PD-L1 en el tratamiento del cáncer de mama en combinación con medicamentos de quimioterapia.....	110
Tabla 14: Características Farmacológicas quimioterapéuticos	112
Tabla 15: Características Farmacológicas inmuno terapéuticos	113
Tabla 16: Pronostico y actividad de la quimioterapia y tratamiento Hormonal.....	125

Índice de Figuras

Figura N°1: Estructura anatómica de la mama	26
Figura N°2: Estructura glándula mamaria.....	27
Figura N°3: Drenaje Linfático de la mama.....	30
Figura N°4: Estímulos hormonales de la mama.	34
Figura N°5: El ciclo Celular	35
Figura N°6: Diferencia molecular	37
Figura N°7: Metástasis.....	38
Figura N°8: Estimación de la supervivencia de cáncer en USA.....	43
Figura N°9: Estilo de vida saludable	44
Figura N°10: Incidencia y mortalidad del cáncer de mama.....	45
Figura N°11: Receptores cáncer de mama.....	52
Figura N°12: Síntomas del cáncer de mama.....	58
Figura N°13: Equipo de mamografía	60
Figura N°14: Autoexamen de seno.....	63
Figura N°15: Técnica del Ganglio Centinela	64
Figura N°16: Ultrasonido de la mama.....	66
Figura N°17: Evolución del tratamiento del cáncer de mama	70
Figura N°18: Mecanismos y sitios de acción de algunos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer.	80
Figura N°19: Mecanismo de la Quimioterapia	82
Figura N°20: Proceso de Anticuerpos Monoclonales.....	88
Figura N°21: Mecanismo de inhibidores de puntos de control.	89
Figura N°22: Inhibidores de puntos de control	90
Figura N°23: Anemia asociada a la quimioterapia	122

DEDICATORIA

Este proyecto final de graduación está dedicado en primer lugar a Dios, porque sin Él simplemente nada sería posible, a toda mi familia quienes han estado al pendiente y apoyándome durante todo el proceso de mi carrera, en especial a mi esposo, Jonathan Mora García, sin él nada de esto sería realidad, a mi mamá Deidalia Vargas Mora, quien con sus oraciones ha sido mi apoyo incondicional para salir adelante. A todos mis hermanos: Dunnia, Olivier, Guillermina, Carmen, Juan, Stefany y Milagro, quienes de una u otra manera han sido parte de todo este proceso, ellos son mi mayor orgullo. Y mi papá Abel Navarro Porras, quien aún en la distancia sé que está conmigo. A todos mis sobrinitos, que me han ayudado con su energía para mantenerme en este camino. A mi segunda familia Mora García por brindarme siempre su motivación para poder concluir este proceso.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por su bondad tan grande y por día a día mostrarme su amor inmenso.

A toda mi familia, por el apoyo y paciencia durante tantos años.

A aquellas personas, que me insistieron en continuar mis estudios y me impulsaron a soñar en grande.

A mis compañeras y colegas Sintia Pérez Domínguez y Tatiana Hurtado Fernández, pues me impulsaron a seguir adelante y confiar que lo lograríamos.

A todos los compañeros y amigos, profesores, que han sido parte de este gran camino del cual he aprendido tanto, principalmente, al profesor Enrique Pacheco Ovares por su ayuda en el desarrollo del proyecto.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad, cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos. La detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. En 2017, solo el 26% de los países de ingresos bajos informaron de que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30% (Hernández, 2013).

Según Mairena (2013) en el estudio del Impacto del cáncer de mama ,datos presentados por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) respecto al cáncer desde el año 2005, el cáncer de mama es la segunda causa específica de cáncer en mujeres (18% de todos los casos de cáncer diagnosticados en el 2010), solo superado por el cáncer de piel; como en mortalidad donde es la primer causa de muerte por cáncer en población femenina (el 15% del total de muertes por cáncer en mujeres en el año 2012).La incidencia de cáncer de mama, se ha incrementado durante los últimos veinte años: pasó de 26 casos nuevos por cada 100 mil mujeres en 1990 a 43 casos nuevos por cada 100 mil mujeres en 2010 lo que representa un aumento del 65% de nuevos casos en este período.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y multifactorial. Se le asigna su estadio a partir del sistema TNM (tumor ganglio linfático y metástasis). En los últimos años la biología molecular y la inmuno-histoquímica, nos permite una nueva perspectiva con una clasificación molecular que conduce a un abordaje terapéutico diferente; Según La cruz et al.,

(2012) “nos muestran un fenotipo triple negativo que se define por falta de expresión de receptores estrogénicos, progestágeno y her2/neu. Este subgrupo son bastantes agresivos y de mal pronóstico. En diferentes estudios, la sobrevida en 5 años oscila entre 3.0 % - 15 %. En el presente trabajo se hace mención, a la supervivencia de pacientes con cáncer de mama triple negativo” (pp. 98, 106).

De acuerdo con el Programa Nacional de Registros del Cáncer, el cáncer de mama triple negativo se considera un cáncer agresivo, lo cual se debe al acelerado crecimiento de las células tumorales, cuando se realiza el diagnóstico por parte del médico, es muy probable que se haya propagado por diversas partes de cuerpo, por otra parte, este tipo de cáncer tiene una mayor probabilidad de que presente recaída después del tratamiento, en comparación con otros tipos de cáncer de mama. El pronóstico de vida para los pacientes con este tipo de cáncer de mama, generalmente, no es tan bueno debido a la carencia de receptores de estrógenos y progestágenos posea para su tratamiento (Salinas, Serrano & Soto, 2018).

Con respecto a los tratamientos para el cáncer de mama, existe una alta gama de ellos, por lo tanto, el hecho de ampliar los conocimientos sobre estos tratamientos siempre va a generar información importante para el tratamiento contra el cáncer. En relación con los tipos de cáncer es relevante analizar el tratamiento de acuerdo con el tipo de cáncer de mama. En la actualidad cada vez toma más importancia el subtipo de cáncer de mama (luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo), al momento de realizar un análisis del tratamiento a utilizar, se debe tener en cuenta que el pronóstico de estos los tumores es muy diferente entre sí, independientemente del ciclo donde se encuentre la enfermedad, por ende, los tratamientos modernos están tomando mayor preponderancia, en vista de la menor cantidad de efectos adversos que generan (Medina, 2017).

De acuerdo con la Sociedad Española de Oncología Médica, la quimioterapia es el tratamiento que se utiliza para frenar el crecimiento de las células tumorales, esto puede hacerlo inhibiéndolas directamente o limitando su capacidad de replicación, este tratamiento suele administrarse de forma intravenosa, aunque hay algunos fármacos que se administran por vía oral. El tratamiento con quimioterapia tiene el problema de que es poco específico, ya que actúa sobre las células que se reproducen rápidamente, tanto tumorales como sanas, a raíz de esto surgen la mayor parte de sus efectos secundarios. Las terapias dirigidas tienen la ventaja de ser mucho más selectivas y, por ende, más eficaces, y menos tóxicas para el paciente (Santaballa, 2020).

Según menciona Zaharia, M., & Gómez, H. (2013). El cáncer de mama triple negativo (TNBC) por sus siglas en inglés, se considera quimio sensible, una parte sustancial de los pacientes con enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante tienen una supervivencia general más corta en comparación con aquellos con no presentan este tipo de cáncer. Se necesitan mejores conocimientos sobre la biología tumoral de TNBC para desarrollar una terapia dirigida para los pacientes esta enfermedad específica, similares a los que existen para el cáncer de mama tipo ER-positivo y HER2-positivo.

De acuerdo con Zaharia, M., & Gómez, H. (2013). El cáncer de mama triple negativo es una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento, es por esta razón que los oncólogos enfrentan un reto clínico al tratar el TNBC. Por una parte, la compleja identificación de este grupo de tumores, por ejemplo, si se cataloga erróneamente como triple negativo a un tumor que expresa débilmente receptores hormonales, se pierde una gran oportunidad terapéutica. Por otra parte, la falta de tratamientos específicos y claros, tanto en la neoadyuvancia o adyuvancia, así como en la enfermedad metastásica, condicionan que el tratamiento de este tipo de cánceres sea muy empírico.

Las guías clínicas más utilizadas son de poca utilidad. El consenso europeo de Saint Gallen reconoce esta enfermedad, pero no recomiendan tratamientos específicos para este tipo particular de cáncer. En tanto que, en Norteamérica, el National Comprehensive Cancer Network, no reconoce como una enfermedad al TNBC, pero sí es específica en cuanto a la quimioterapia y dosis a recomendar, pero en forma general para toda la enfermedad que no exprese HER2. Por su parte, las grandes sociedades de oncología médica mundial, como son la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) no tienen recomendaciones para abordar el diagnóstico, manejo y tratamiento de esta enfermedad, que es muy frecuente en la población afroamericana y latina.

La viabilidad del estudio está respaldada por el actual incremento de las personas con cáncer de mama. Estudiar nuevas maneras de cómo tratarlo y la forma de disminuir la mortalidad en la actualidad es muy importante, por medio de estos argumentos se considera la necesidad de generar una investigación, por lo que se plantea la siguiente interrogante

¿Cuál es el aporte terapéutico y los principales aspectos en seguridad y eficacia clínica de la inmunoterapia vs quimioterapia en pacientes con Cáncer de Mama triple negativo?

Objetivos

Objetivo General

Analizar, la eficacia clínica de la quimioterapia versus la inmunoterapia en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama triple negativo.

Objetivos Específicos

- Determinar la eficacia y seguridad de la quimioterapia e inmunoterapia como coadyuvante, en pacientes con cáncer de mama de triple negativo, para reconocer qué tratamiento presenta mejores resultados.
- Comparar la quimioterapia versus la inmunoterapia en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama triple negativo, para definir cuál terapia es más adecuada.
- Identificar los riesgos y beneficios que presenta el uso de la quimioterapia e inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo, para demostrar cual alternativa contribuye en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Justificación

De acuerdo con el artículo de la Sociedad Americana contra el Cáncer, la quimioterapia moderna no utiliza únicamente medicamentos tóxicos para las células, las nuevas terapias han sido desarrolladas para sustituir los tratamientos del siglo pasado, a través de los cuales se ataca células saludables en el proceso, junto con otra serie de múltiples efectos adversos que provocan en todo el cuerpo. Los mecanismos de acción de dichas terapias bloquean procesos que permiten el crecimiento, la división y el esparcimiento de las células cancerígenas, no obstante, con el pasar del tiempo se ha estudiado con mayor profundidad la habilidad del sistema inmune para detectar y combatir las células cancerígenas (Marini, 2014).

Recientes investigaciones realizadas a nivel mundial y los avances en el tratamiento del cáncer de mama son temas que a través del tiempo se han mantenido en constante evolución, con un importante repunte en la última década. La inmunoterapia ha cambiado de forma significativa la oncología clásica gracias a los avances realizados en los últimos años, dando un nuevo abordaje a los pacientes y la personalizando las terapias de acuerdo con las características propias de la enfermedad en cada uno. La técnica consiste en un tratamiento novedoso que administra fármacos para mejorar la respuesta inmunológica del paciente, y así ayudar a que las defensas del organismo ataquen los tumores de manera más eficiente (Holgado, 2016).

Por su parte, los beneficios de este novedoso tratamiento han resultado en la aprobación de varios tratamientos inmuno-terapéuticos por parte de la FDA y otras agencias a nivel mundial, así como su integración en los protocolos de atención y tratamiento en diversos hospitales. Los fármacos nuevos dan una solución a la necesidad de tratamientos más efectivos sin tantos efectos adversos para los pacientes, recientes estudios han demostrado que el tratamiento con este tipo de terapia mejora la supervivencia de los pacientes en varios tipos de cáncer, siendo bien tolerada, y con características beneficiosas si se compara con los métodos clásicos mencionados anteriormente (Hernández, 2013).

El esquema de tratamiento para los pacientes con cáncer de mama varía según el tipo de cáncer a tratar, el estado de la enfermedad del paciente y la respuesta del paciente al tratamiento suministrado, por otra parte, se deben considerar los efectos secundarios y la respuesta de la enfermedad a los fármacos suministrados. En ese sentido la doctora Van Der Laat (2020) indicó que la inmunoterapia se puede utilizar en etapas avanzadas del cáncer y que cada día se descubren nuevas indicaciones para tratar ciertos tipos de cáncer como de pulmón, de vejiga y linfomas, las primeras indicaciones del tratamiento con inmunoterapia fueron para el melanoma, pero poco a poco se han ido sumando otros que se pueden beneficiar con este procedimiento.

La inmunoterapia al ser un tratamiento novedoso no es tan utilizada actualmente en comparación con otros tratamientos contra el cáncer, como lo son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Sin embargo, sí se utiliza para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, y cada día se realizan nuevas investigaciones y ensayos clínicos para averiguar si funciona también para otros tipos de cáncer. Pero, al igual que cualquier otro medicamento, los fármacos de inmunoterapia pueden causar efectos secundarios y, en casos poco frecuentes, ocasionar complicaciones para la salud de los pacientes, incluso algunas complicaciones que no se habían relacionado previamente a ningún otro tratamiento del cáncer, con base en esto se están realizando nuevas investigaciones orientadas a formular estrategias para controlar dichos efectos (Rodríguez, 2019).

De acuerdo con Schmid et al., (2019) el TNBC al no tener receptores o dianas específicas y al haber demostrado ser inmunogénico, es importante llevar a cabo estudios sobre la eficacia de la inmunoterapia dado que son tumores agresivos, con baja supervivencia y alta tasa de recurrencia, considerando la reciente aprobación de fármacos como los inhibidores de PD-L1, por parte de la FDA para el tratamiento de este tipo de cáncer en específico y el impacto de dichos tratamientos sobre la recuperación de los pacientes.

Antecedentes

Antecedentes Históricos

El cáncer es considerado como una enfermedad antigua, ya que los primeros casos clínicos se encontraron en el papiro de Edwin Smith, en un documento histórico que data del 1.600 a. C, no obstante, fue hasta el siglo XIX que la medicina comenzó a entender de dónde aparecían las masas tumorales y a saber cómo poder eliminarlas del organismo, siendo Rudolf Virchow un médico de la época, quien comprendió por primera vez que la raíz del cáncer se originaba en nuestras propias células, y de manera posterior las investigaciones asociaron la aparición del cáncer con ciertos productos como el tabaco y a tóxicos ambientales como las dioxinas (Bernardo 2015).

Según la REVISTA MÉDICA de la de la Universidad de Costa Rica, en su volumen 12, llamada “Cáncer de mama triple negativo: Generalidades, situación en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento” el cáncer de mama a lo largo de la historia ha sido tratado de diversas formas; como parte de esa evolución constante, la cirugía sigue siendo uno de los pilares para el tratamiento del mismo, sin embargo, debido a su eficacia limitada, concluyen que la cirugía debe ser combinada con medicamentos y con radiación. Al actuar directamente sobre las células cancerígenas y romper su cadena de ADN se pueden obtener mejores resultados para la salud, sin embargo, esta técnica cuenta con ciertas limitantes, ya que el proceso funciona si el cáncer ha hecho metástasis y al aplicarlo se pueden destruir células sanas (Salinas, et al., 2018).

El origen de los medicamentos contra el cáncer de mama según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la Guía sobre la respuesta de la salud pública a las armas biológicas y químicas, proviene de un grupo de diversas opciones de tratamientos contra la enfermedad, desarrollado en la década de 1940, el primero en utilizarse fue la mostaza nitrogenada, un gas

venenoso utilizado para matar soldados en la Primera Guerra Mundial. Posteriormente, se empezaron a administrar combinaciones de medicamentos capaces de actuar sobre las células en cualquier parte del cuerpo. Sin embargo, los avances más importantes en cuanto a resultados surgieron a raíz de la combinación de la cirugía con quimioterapia y radioterapia (Hernández, 2013).

En los años 40, dos farmacólogos de la universidad de Yale, Alfred Gilman y Louis Goodman realizan investigaciones con los efectos terapéuticos de los agentes de mostaza para tratar el linfoma, para lo cual realizaron experimentos con en ratones llegando a descubrir que los tumores en estos animales se podrían tratar con los agentes de mostaza, en virtud de lo cual avanzan con las pruebas en humanos con una forma menos volátil llamado gas de mostaza en pacientes con linfoma.

Los profesionales de esa época encontraron que las masas de tumor de los pacientes se reducían de tamaño semanas después del tratamiento y aunque el paciente tuvo que volver a recibir más quimioterapia, esto marcó el principio del uso de la quimioterapia para el tratamiento del cáncer. Durante las décadas posteriores, el uso simultáneo de drogas con diversos mecanismos de acción llevó a una disminución en las tasas de mortalidad (Mandal, 2019).

La estimulación del sistema inmunológico para el tratamiento contra el cáncer tuvo sus orígenes a finales del siglo XIX, gracias a los experimentos del cirujano y oncólogo William Coley el cual, utilizaba toxinas derivadas de bacterias para el tratamiento de un tipo de sarcoma inoperable. A esta época no se conocían los efectos, sin embargo, lograron postular que la inflamación local producida por las toxinas era capaz de reactivar la respuesta inmunológica y eliminar el tumor. La historia continua a fines de 1980 con el tratamiento local y sistémico con citoquinas (IL-2, IFN-g, TNF), pero no es hasta el año 2011 que la inmunoterapia cobró relevancia a nivel mundial, sentando las bases de lo que en la actualidad constituye una revolución en el tratamiento contra el cáncer (Dalotto, 2018).

Antecedentes Internacionales

A principios de la década de 1970, el Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute) en Milán, Italia, inició dos ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y multimodales para mujeres con cáncer de mama con un tumor superior a los 5cm de ancho (T3 y t4). Los mejores resultados se lograron cuando se interpuso la cirugía entre los cursos de quimioterapia, con 82% de control local-regional y 25% con una supervivencia libre de enfermedad de 5 años. Parker, Damodaran, Bland & Hunt (2020).

Aunado a esto, se realiza el ensayo NSABP B-18, el cual evaluó el papel de la quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama operables en estadios II y III. En este estudio, se seleccionaron pacientes al azar para recibir cirugía seguida de quimioterapia o quimioterapia neoadyuvante. En donde se llega a la conclusión de que no hubo diferencia en las tasas de supervivencia sin enfermedad a los 5 años, sin embargo, después de la quimioterapia, hubo menor incidencia positiva de cáncer en ganglios. Se sugirió que se considere la quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento inicial de los cánceres de mama que presentan tamaños demasiado grandes (Parker et al., 2020).

Con respecto a Dent & col (2007) en Toronto, Canadá, se realiza un estudio retrospectivo denominado: cáncer de mama triple negativo, aspectos clínicos, patrones y recurrencia, con una población de estudio de 1 601 pacientes concluyendo que los pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen una mayor probabilidad de muerte en comparación con mujeres con otro tipo de cáncer. El estudio se realiza desde enero 2004 hasta diciembre 2009. Todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama se trataron de acuerdo con los protocolos de su estadio. Se describe que la supervivencia de pacientes con cáncer de mama triple negativo oscila entre un

rango del 3 % al 15 % a los 5 años, se consideran los pacientes con cáncer de mama triple negativo que están vivos, luego de 5 años de seguimiento a partir del diagnóstico.

Según Céspedes, León, Vinent & Agüero (2016) se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 146 pacientes con cáncer atendidos en el Servicio de Quimioterapia del Hospital Oncológico Docente Provincial de Santiago de Cuba, de enero a junio del 2015, con el objetivo de describir la variación de las anemias antes y después de aplicada la quimioterapia. Predominaron pacientes en las edades de 41-60 años (46,5 %) y el cáncer de mama (62,3 %). Antes de recibir los citostáticos 110 pacientes (75,6 %) padecían anemia, principalmente en la forma leve (60,0 %). No se demostró asociación entre los grados de las anemias y el tratamiento con platinos; no obstante, sí existió un mayor número de pacientes con anemia después de la quimioterapia, sobre todo en el grado leve.

De acuerdo con Cieza (2015), en su artículo, Síntesis de Fármacos para el Tratamiento del cáncer de mama, la enfermedad se considera una de las principales causas de la mortalidad femenina a nivel mundial, esta enfermedad ha tenido una gran evolución en sus tratamientos, a través de la quimioterapia e inmunoterapia, la cual se encuentra ligada a los avances tecnológicos, médicos y científicos, de acuerdo con el estudio realizado en España con 3000 pacientes, concluyen que entre el 5-10% de todos los cánceres de mama femeninos están relacionados con alteraciones hereditarias, al suministrar diversos fármacos sobre pacientes detectados en una fase temprana, aumento en un 42% las posibilidades de recuperación, lo cual provocó un aumento en la motivación y esperanza para los pacientes, al mismo tiempo se detectó mayor efectividad de los tratamientos, minimizando sus potenciales efectos secundarios.

Como lo indican los autores Katz, H. & Alsharedi, M (2018) en el artículo, Inmunoterapia en el Cáncer de mama triple negativo; las investigaciones realizadas en el área de la inmunología del cáncer, se cataloga como uno de los campos en los cuales se han logrado mayores avances en los últimos años, tanto en la comprensión de los mecanismos de acción y respuesta, como en el

diseño de la inmunoterapia, demostrando la utilidad de estos tratamientos en varios tipos de cáncer. Se realiza un estudio con en Texas con 5000 pacientes y se determina que una respuesta antitumoral del 18% en los pacientes con el uso de la quimioterapia, sin embargo, el cáncer de mama triple negativo y el HER-2, debido a la falta de expresión de los receptores hormonales, además de la quimioterapia, tiene pocas opciones de tratamiento adyuvante, ya que presentan mayor agresividad y tasa de recaídas, hecho que lo hace uno de los tumores más temibles y letales (Cortiñas, 2015).

Según lo indica Acevedo et al., (2015), en su artículo *Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria*, donde evaluó la respuesta patológica completa tras la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama identifica a pacientes con buen pronóstico, para ello analizó a ciento treinta y tres pacientes con cáncer de mama de 24 a 80 años de edad fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante y obtuvo como resultado que los pacientes presentaron una respuesta patológica completa en el 8,2%, 3,5 y 19,5% en los tumores negativos al receptor luminal y hormonal (HR) estos pacientes que alcanzaron la respuesta patológica tuvieron una mayor supervivencia global ($p = 0,04$) además presentaron una reducción del tamaño del tumor, la proporción de ganglios linfáticos metastásicos.

De acuerdo con Arsentales, Tenorio, Yonz & Pimentel (2016), en su artículo, *Quimioterapia y alternativas en el cáncer terminal*, detallan el rol limitado que puede tener la quimioterapia en pacientes con cáncer terminal, de acuerdo con el estudio realizado, al utilizar la quimioterapia en pacientes con una puntuación en el puntaje ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mayor o igual a 3, se obtuvieron tasas bajas de respuesta, un alto índice de efectos tóxicos y baja supervivencia, para pacientes con ECOG mayor a 2, presentaron tasas de respuesta de 2 y 0% para quimioterapia de tercera y cuarta línea respectivamente. Concluyen que es importante que el médico tratante, evalúe el riesgo-beneficio que significa la prolongación de la terapia en este tipo de pacientes, ya que incrementa el riesgo de daños en los órganos, por otra parte, generan daños psicológicos y sociales, ya que repercuten negativamente en la calidad de vida del paciente.

De acuerdo con Marina (2018) en su artículo Historia de la Inmunoterapia, se han logrado grandes avances médicos en el tratamiento del cáncer de mama a nivel mundial a través de la inmunoterapia, sin embargo como parte de sus conclusiones, se detallan los retos actuales que se presentan a nivel mundial en el uso de estos tratamientos novedosos, como lo son; conseguir tratamientos más cortos y cómodos que contribuyan a garantizar el cumplimiento de los mismos por parte de los pacientes, dificultades para acceder a los fármacos, selección de los pacientes idóneos para el tratamiento y la creación de una segunda generación de medicamentos, con mayor seguridad y rapidez, capaces de conseguir un efecto superior en el sistema inmunitario.

Según lo menciona García (2019), para el mes de octubre 2018, el Dr. Peter Schmid Barts presenta el estudio en fase 3 denominado “IMpassion130” en el marco del European Society for Medical Oncology Annual Congress 2018. El cual aborda el uso de atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico. Como resultado se demostró que Atezolizumab combinado con nab-paclitaxel presentó seguridad y actividad clínica en el cáncer de mama. Los pacientes elegibles con tejido tumoral para la evaluación de PD-L1 se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir atezolizumab 840 mg o placebo el día 1 y 15 (cada 2 semanas) más nab-paclitaxel 100 mg/m² el día 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión.

León, Vinent & Agüero (2016) “estudio descriptivo y transversal realizado en Santiago de Cuba”

Con respecto a Ignatiadis et al., (2019) este aborda el estudio “IMpassion030-FASE III”, que compara el atezolizumab (anticuerpo antiPD-L1) en combinación con quimioterapia adyuvante a base de antraciclina / taxano versus la quimioterapia sola, en pacientes con cáncer de mama triple negativo operable, en dicho estudio se evalúa la eficacia y seguridad de atezolizumab en combinación con quimioterapia adyuvante estándar con antraciclina / taxano , este ensayo de fase 3 global, prospectivo, aleatorizado, abierto, que investiga la eficacia, la seguridad y el perfil

farmacocinética del atezolizumab adyuvante más quimioterapia estándar frente a quimioterapia sola contra el TNBC en etapas temprana, a octubre 2020 el estudio se mantiene en curso.

De acuerdo con las investigaciones realizadas por The Official Journal of The National Comprehensive Cancer Network (JNCCN, 2013) a pesar de las tasas de respuesta de inhibición de los puntos de control son más altas en el cáncer de mama triple negativo que en los tipos de cáncer con receptores hormonales positivos y HER2 positivos, la eficacia de un solo tipo de terapia sigue siendo baja. Las tasas de respuesta a la monoterapia van desde aproximadamente el 5% en pacientes no seleccionadas hasta aproximadamente el 23% en tratamiento pacientes no tratados previamente con PD-L1 positivo.

Según Nagore. (2019) el estudio de fase inicial KEYNOTE-012 demostró una tasa de respuesta general alentadora del 18,5% en 32 pacientes con PD-L1 positivo y sin tratamiento previo. Sin embargo, el posterior estudio de fase II KEYNOTE-086 encontró una tasa de respuesta del 5,3% en 170 pacientes con tumores tratados previamente con PD-L1. El ensayo de fase III KEYNOTE-119 en pacientes con TNBC no mostró una mejora en la tasa de respuesta con pembrolizumab de agente único versus quimioterapia de agente único, aunque los pacientes con los niveles más altos de expresión de PD-L1 en el tumor mostraron una tendencia hacia un mayor beneficio con pembrolizumab.

Con respecto a los regímenes combinados de quimioterapia el artículo de JNCCN (2013) indica que la combinación de inhibidores de PD-1 / L1 más quimioterapia han mostrado más éxito en TNBC que los indicadores de agente único (solo quimioterapia). Entre los primeros ensayos con tumores PD-L1 positivos y PD-L1 negativos, pembrolizumab con eribulina, un (inhibidor de microtúbulos que suprime el factor de crecimiento), se ha asociado con la exclusión intra tumoral de células positivas, y dio una tasa de respuesta del 26,4% en 106 pacientes tratados para la enfermedad metastásica en dicho ensayo.

De acuerdo con Zaharia & Gómez (2013) según las investigaciones realizadas y los indicadores de salud en los países suramericanos, el TNBC en la población latina se mantiene con una alta incidencia, con una frecuencia de 21,3% en Perú; de 24,6% en Venezuela; de 23,1% en México, y de 27% en Brasil, Se han observado, además, tasas más altas en mujeres jóvenes, que podría estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen BRCA1. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de este tipo de cáncer en mujeres de grupos socioeconómicos bajos.

Como lo indica Ottesen et al., (2013) el papel de la quimioterapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama pequeño es aun controversial. En un estudio se identificaron 8917 mujeres que recibieron cirugía o terapia sistémica entre 2000-10. Los tumores se agruparon por subgrupos biológicos por receptor hormonal (HR) y estado de HER2 y subgrupos T (T1a, T1b, T1c). Los criterios de valoración primarios fueron la recepción de quimioterapia adyuvante (trastuzumab), la mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,5 años. El uso de quimioterapia difirió según los subgrupos biológico y subgrupos T, con cambios significativos a lo largo del tiempo, las mujeres con tumores T1a y T1b mostraron un pronóstico excelente a los 5 años.

Desde el punto de vista de Anampa, J., Makower, D. & Sparano, JA (2015) el ensayo C9344 en pacientes con triple negativo, junto con otros estudios han sugerido un mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante en mujeres posmenopáusicas con TNBC. Los resultados actualizados después de una mediana de 6,5 años de seguimiento continúan favoreciendo la quimioterapia con dosis densas. Los resultados del estudio C9344 respaldaron la aprobación de la FDA del paclitaxel adyuvante en los EE. UU.

Como lo menciona Antón et al., (2015), a pesar de la sensibilidad a la quimioterapia del TNBC, las respuestas son habitualmente de corta duración, por otra parte, la quimioterapia aumenta el porcentaje de respuestas y la supervivencia libre de progresión en sin aumentar la

supervivencia global en muchos de los estudios realizados. La mejoría en el conocimiento de los distintos subtipos de TNBC y de sus vías de señalización ha proporcionado una nueva visión del manejo y de las posibles estrategias futuras de tratamiento de esta enfermedad.

Como lo afirma Reyes et al., (2020) los tumores triple negativos no responden a terapias endocrinas ni a terapias contra el cáncer tipo HER2. Hasta inicios del año 2019, los tumores eran tratados con quimioterapias citotóxicas, sin embargo, cuando la FDA aprobó la primera inmunoterapia para cáncer de seno (atezolizumab) con base en el estudio IMpassion130, se logró prolongar la supervivencia para cáncer triple negativo metastásico y sin opciones de cirugía en promedio de 21.3 meses combinando atezolizumab con nab-paclitaxel (Abraxane).

Antecedentes Nacionales

El cáncer de mama es una proliferación clonal de células neoplásicas que inicia en la mama, este tipo de cáncer se categoriza de acuerdo con subtipo histológico, al tamaño del tumor y a su desarrollo. El subtipo más agresivo se denomina, como el triple negativo, siendo negativo para los receptores de estrógenos, progesterona y crecimiento epidérmico humano. A lo largo de la historia tanto en Costa Rica, como a nivel mundial, el tratamiento contra este cáncer ha estado en constante evolución, aplicando una combinación de radioterapia, quimioterapia y cirugía, sin embargo, los resultados de los estudios clínicos han demostrado que las nuevas estrategias terapéuticas basadas en la inmuno terapia, están brindando resultados prometedores (Meza, Arias & Quesada, 2018).

En el estudio realizado por Quirós & Alpízar (2017) Medicina Legal de Costa Rica, donde realizaron un análisis de la supervivencia de pacientes con cáncer de mama triple negativos durante un lapso de 5 años, del 2006 al 2012. Dicho estudio se realizó en pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama que posean estudios de inmuno histoquímica donde el 18% de los carcinomas de mama fueron tumores triple negativo, como resultados supervivencia global, del presente estudio para los pacientes con cáncer de mama triple negativos fue de 75.4%.

La supervivencia a 5 años de las pacientes con este tipo de tumores fue a los 60 meses de 96.0% en estadio I, de 82.6% para las pacientes con estadio II y un 87.5% para las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

La Caja Costarricense de Seguro Social, ha utilizado la inmunoterapia como tratamiento único o en combinación con tratamientos de quimioterapia, a raíz de esto, se han utilizado medicamentos para tratar el cáncer, de acuerdo con las características biológicas que presente el paciente, en el caso de algunos tipos de cáncer de mama, existe beneficio de brindar este tipo de terapias, pero la misma no se estandariza para todas las pacientes portadores cáncer de mama de la misma forma, lo mismo ocurre para otras patologías oncológicas o reumatológicas en donde existe el beneficio demostrado de este tipo de terapias. Como parte de los resultados del uso de estas terapias, las estadísticas de mortalidad han evidenciado resultados positivos en cuanto al tratamiento del cáncer en Costa Rica (Vargas, 2020).

Proyecciones

- Justificar la eficacia y seguridad de la quimioterapia e inmunoterapia adyuvante, en pacientes con cáncer de mama de triple negativo.
- Evidenciar el uso de la quimioterapia versus la inmunoterapia en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama triple negativo.
- Indicar los riesgos y beneficios del uso de la quimioterapia e inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo.

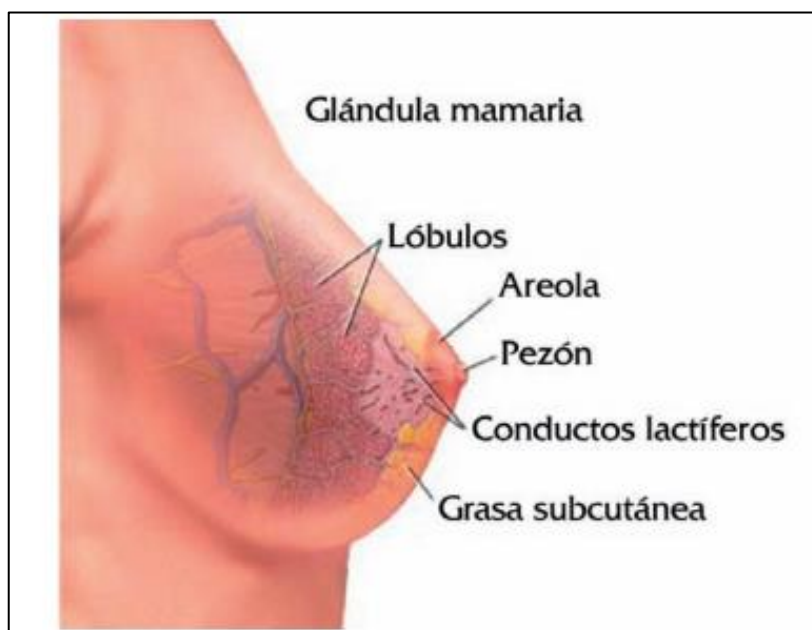
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

2.1 Glándula Mamaria

2.1.1 Anatomía

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas que se sitúan sobre la fascia superficial, se presenta de forma anterior a la musculatura pectoral y a la pared torácica anterior. El primer indicio de las glándulas mamarias se presenta en la pubertad y se caracteriza por un engrosamiento en la piel, específicamente en la línea o cresta mamaria, se extiende a ambos lados del cuerpo. Las glándulas dentro de las mamas se clasifican como glándulas túbulo alveolares compuestas por entre 15 a 20 lóbulos que se irradian desde el pezón y se separan entre sí por dos diversos tipos de tejidos. Cada lóbulo es drenado por su conducto propio llevando directamente la leche al pezón (González y Ugalde, 2012).

Figura N°1: Estructura anatómica de la mama



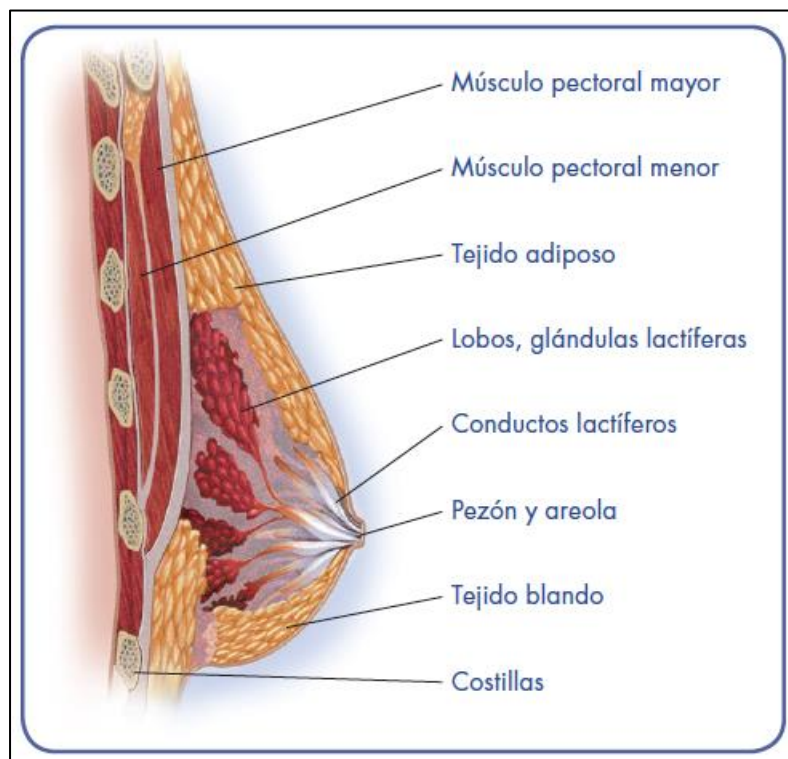
Nota: MedicinePlus, (2018, p.3).

En la imagen anterior se muestra de forma gráfica las partes más importantes que componen la glándula mamaria las cuales se procede a explicar a continuación.

2.1.2 Tejido de la mama

Las glándulas mamarias se componen de un conjunto de tejidos, los cuales se dividen en glandular, conectivo y adiposo. En primera instancia el tejido glandular corresponde a la parte de las mamas que se encarga de la producción de leche, este se compone de tubos, llamados lóbulos los cuales además se encargan de transportar la leche materna hacia el pezón. Este sistema de conductos dentro de la mama está inmerso en tejido conjuntivo denso que divide a los lóbulos y los lobulillos, dichas bandas de tejido generalmente se conocen como ligamentos suspensorios de la mama, parten de la dermis de la piel situada por encima de ellos (Martini, Timmons & Tallitsch, 2010).

Figura N°2: Estructura glándula mamaria



Nota: Martini et al., (2010, p.86).

El tejido conectivo, por su parte, cumple con una función de soporte, ya que mantiene el tejido glandular de las mamas en su lugar, este tipo de tejido conectivo se presenta de manera abundante en diversas partes del cuerpo y tiene una función de embalaje o de relleno de los espacios que quedan entre otras estructuras. Las células de tipo fibroso dan origen a otros tipos de tejidos como los son el tejido cartilaginoso, tejido óseo y tejido cordal, estas contienen un alto porcentaje de fibras, en donde predomina la fibra de colágeno, algunos fibroblastos y macrófagos. Como parte de sus funciones, este tipo de fibras presenta una estructura amplia, holgada, la cual puede deformarse sin sufrir ningún daño, esto la vuelve bastante resistente y flexible con la capacidad de aguantar cierto tipo de golpes (Martini et al., 2010).

Gran parte de la mama está compuesta por el tejido adiposo, (grasa) este sirve de ayuda para darle al seno su tamaño y forma, esta se conoce como la densidad del seno y es sumamente variado entre todas las mujeres. De acuerdo con (Martini et al., 2010) el tejido adiposo mamario uno de los que más se ven afectados con las variaciones en de peso en la mujer, siendo de los primeros tejidos que disminuyen de tamaño al bajar de peso y de los primeros tejidos que aumentan de manera proporcional al aumentar de peso, cambios que se presentan a lo largo de toda la vida.

2.1.3 Ligamentos de Cooper

Los tejidos mamarios se encuentran unidos a la piel que los recubre y al tejido subcutáneo esto por unas bandas fibrosas llamadas ligamentos de Cooper, estos ligamentos son los que sostienen a la mama en posición erecta sobre la pared torácica, la misma se extiende por debajo de la segunda costilla por la parte inferior hasta la sexta o séptima costilla. La protuberancia de la mama está situada entre el borde esternal externo y el pliegue axilar anterior y el espacio retro mamario es el que separa la mama de la fascia profunda del músculo pectoral mayor y es quien le proporciona cierto grado de movimiento (González y Ugalde, 2012).

2.1.4 Lóbulos

Dentro de su estructura la glándula mamaria cuenta con alrededor de 20-25 lóbulos glandulares estos son unidad básica estructural de la mama, están compuestos de ácinos y canalículos de forma piramidal con la base apoyada en el tórax y el vértice hacia el pezón. Estos lóbulos no son estructuras independientes, sino que están firmemente entremezclados unos con otros y además con vasos sanguíneos, nervios linfáticos, tejido conjuntivo (Madrigal & Mora, 2018). De acuerdo con lo mencionado por el autor los ácinos en la glándula mamaria se encuentran revestidos de una capa simple de células cúbicas o cilíndricas, exteriormente envueltas por unas células llamadas mioepiteliales, estas células tienen un interés especial en el estudio de las neoplasias mamarias.

2.1.5 Lobulillos

Cada lóbulo tiene muchos lobulillos más pequeños, los cuales se caracterizan por terminar en bulbos diminutos, estos son los responsables de la producción de la leche materna. Los lóbulos, lobulillos y bulbos son unidos mediante conductos finos denominados ductos, los ductos a su vez conducen al centro del área oscura de la piel llamada areola, el pezón es la puerta de salida de la leche hacia el exterior del cuerpo de la mujer, el seno lactífero es una porción ensanchada de cada uno de los conductos principales, en la profundidad del pezón es donde se acumula la leche, esta es extraída a través del reflejo de succión de la lactancia (Villareal, B., 2019).

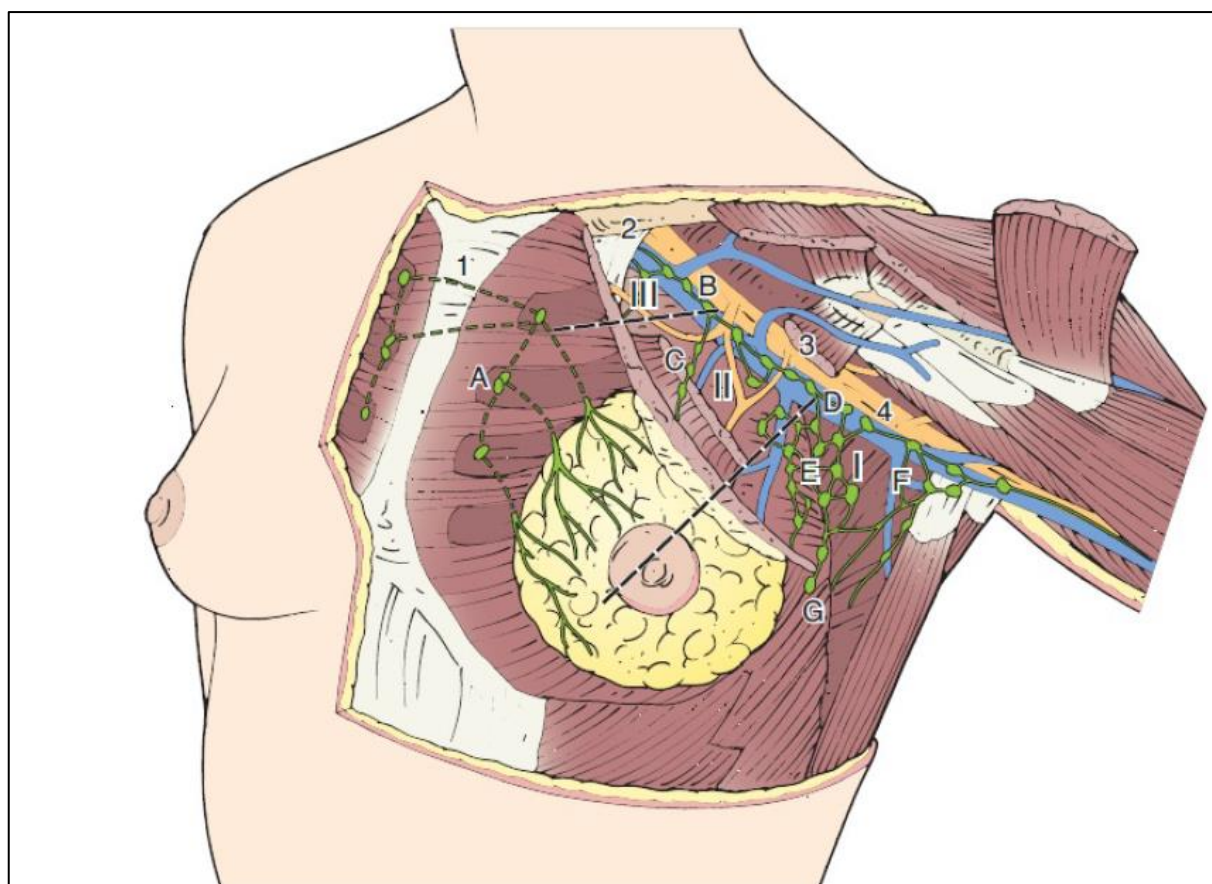
2.1.6 Irrigación sanguínea y linfática

La arteria de mayor aporte sanguíneo a la mama es la mamaria interna la cual aporta una 60% de la circulación total, a través de ramos perforantes que pasan entre el primero y cuarto espacio intercostal, estos se encargan de irrigar la porción interna y superior de la mama. La porción externa esta irrigada por la mamaria externa a través de su rama torácica lateral, la cual

en algunos casos puede originarse directamente de la axilar. La arteria torácica lateral se dirige hacia la prolongación axilar de la glándula por su cara anterior, por lo común se divide en dos ramas paralelas que descienden lateralmente por el borde externo de la glándula, una de ellas, la más interna se dirige hacia el pezón. Existen tres niveles de irrigación de la mama, conformados por redes interconectadas unas con otras (Bisbal, Gómez & Fidalgo, 2012).

El tejido mamario además del sistema sanguíneo cuenta con el sistema linfático, el cual se encarga del transporte de la linfa, este es un líquido entre transparente y blanquecino formado e por los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos, el sistema como tal, cumple con la función de trasporte de proteínas y grasas, al mismo tiempo se encarga también de crear y activar las defensas del organismo frente a las infecciones (Bisbal et al., 2012).

Figura N°3: Drenaje Linfático de la mama



Nota: Govindan, R. & DeVita, V. T. (2009, p.2226).

La imagen anterior muestra el drenaje linfático de la mama que presenta diversos grupos y niveles de ganglios linfáticos, en la misma se detallan

1- drenaje cruzado subesternal a la cadena linfática mamaria interna contralateral;

2- músculo subclavio y ligamento de Halsted;

3- músculo pectoral menor;

4- nervio mediano

(A) ganglios linfáticos apicales

(B) ganglios linfáticos inter pectorales (Rotter)

(C) ganglios linfáticos de las venas axilares

(D) ganglios linfáticos centrales

(E) ganglios linfáticos escapulares

(F) ganglios linfáticos mamarios externos

(G) Ganglios linfáticos de nivel

I- borde lateral al lateral del músculo pectoral menor; ganglios linfáticos de nivel

II- detrás del músculo pectoral menor; ganglios linfáticos de nivel

III- borde medial a medial del músculo pectoral menor.

2.1.7 Fisiología de la mama

La glándula mamaria es una característica propia de los mamíferos, cuya principal función es la producción de leche para alimentar al recién nacido. De acuerdo con Tejerina, Escalonilla y Rabadán (2010), la lactancia es la última fase del ciclo de reproducción completo de los mamíferos, en donde la mayor parte de los individuos de cada una de las especies necesita la leche materna desde el inicio de la vida, y este período se puede extender de manera considerable durante varios meses incluso años. Es la madre quien produce la leche a partir de sus propios tejidos, este factor contribuye a la preservación de la especie.

Tejerina et al., (2010) indica que la conducción de la leche producida dentro de los senos se genera a través de túbulos y conductos hasta los senos lactíferos que son dilataciones, los mismos, localizados en la areola donde se deposita una pequeña cantidad de leche para ser extraída por la succión del niño. De ellos salen unos 15 a 25 conductos hacia el pezón. En el centro de cada mama la areola contiene pequeños corpúsculos denominados Tubérculos de Montgomery, que durante la lactancia producen una secreción que lubrica la piel. En el centro de cada areola se halla el pezón formado por tejido eréctil que facilita la succión.

Con respecto a los cambios que se presentan en la mama durante el embarazo, Valdés y Pérez (2010) indican que estos originados por la elevación de los niveles de progesterona, prolactina y lactógeno placentario, los lobulillos se expanden en forma de racimos y la glándula mamaria se prepara para cumplir su función primordial, la secreción de leche. El período inicial del embarazo se caracteriza por una gran proliferación de los elementos epiteliales de conductos, por una gran actividad mitótica en los ácinos y la formación de nuevos ácinos. Entre la semana 5 y 8 del embarazo se aprecian cambios visibles en las mamas como aumento notablemente de tamaño, aumenta el peso, la pigmentación de la areola y el pezón y se dilatan las venas superficiales.

Los senos son una parte del cuerpo de la mujer sumamente importante, aparte de dar alimentación y nutrición a sus hijos durante la lactancia, tienen funciones estéticas y sexuales, ya que son uno de los atributos más atractivos del organismo femenino. Según Muñoz (2011) las características fisiológicas de los senos tienen su evolución durante las diferentes etapas en la vida de la mujer y requieren cuidados específicos para mantenerlos sanos y estéticamente atractivos, en ese sentido la piel de esta zona es de las más delicadas, y los senos no dependen de ningún músculo que los sujete, por ende, es sumamente importante el ejercicio físico la dieta adecuada e hidratación.

Según lo menciona Bombí (2019) el desarrollo y la función de la mama son iniciados por una variedad de estímulos hormonales, y estos incluyen estrógeno, progesterona, prolactina, oxitócica, hormona tiroidea, cortisol y hormona del crecimiento. El estrógeno, la progesterona y la prolactina, especialmente, tienen profundos efectos tróficos que son esenciales para el desarrollo y la función mamaria normal. El estrógeno inicia el desarrollo ductal, mientras que la progesterona es responsable de la diferenciación del epitelio y del desarrollo lobular. La prolactina es el principal estímulo hormonal de la lactogénesis al final del embarazo y en el período posparto.

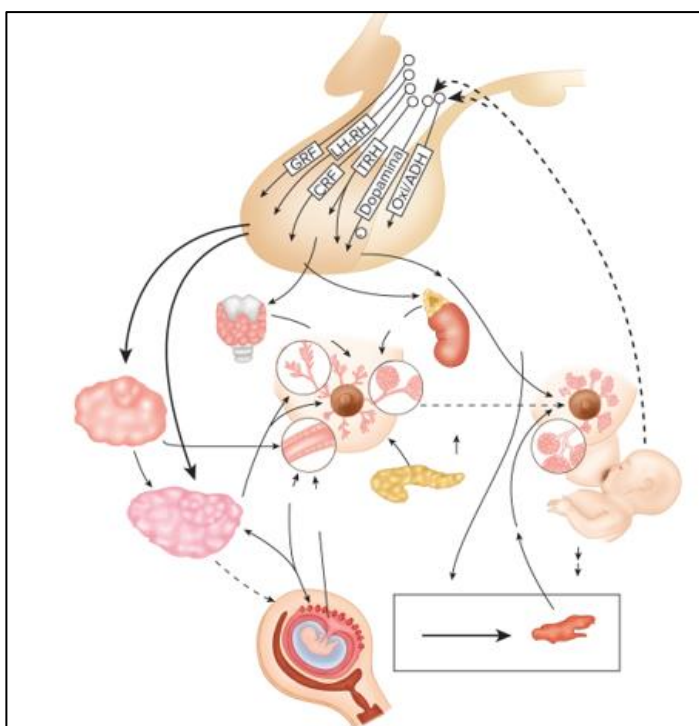
Por otra parte, la liberación de LH y FSH de las células basófilas de la hipófisis anterior está regulada por la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo. Estas hormonas son responsables del desarrollo, la función y el mantenimiento de los tejidos mamaros, en neonatos femeninos, los niveles de estrógeno y progesterona en la circulación disminuyen después del nacimiento y permanecen bajos durante la infancia debido a la sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario pero con el inicio de la pubertad, hay una disminución en la sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario a la retroalimentación negativa y un aumento en su sensibilidad a la retroalimentación positiva del estrógeno (Bombí, 2019).

Dichos eventos fisiológicos inician un aumento en la secreción de GnRH, FSH y LH y, en última instancia, un aumento en la secreción de estrógeno y progesterona por los ovarios, lo que lleva al establecimiento del ciclo menstrual según Bombí (2019) al comienzo del ciclo menstrual, hay un aumento en el tamaño y la densidad de las mamas, que es seguido por la acumulación de los tejidos mamaros y la proliferación epitelial. Con el inicio de la menstruación, la ingurgitación mamaria disminuye y la proliferación epitelial disminuye.

Como se aprecia en la Fig. No 4, la producción endógena de las hormonas gonadotrópicas, conforman el principal estímulo para la liberación de LH y con esto la síntesis de

testosterona la cual mediante la aromatasa se transforma en estradiol. Una vez producido el estradiol y estrógeno (producidas en la corteza suprarrenal), se ejecutan los principales efectos anabólicos en el tejido mamario favoreciendo el desarrollo y diferenciación de los ácinos mamarios, mayor formación de tejido adiposo (Ganong, 2019). De igual forma la liberación de oxitócica por la neurohipófisis corresponde un potente estímulo para la liberación de leche materna durante la lactancia, el ciclo de regulación en las hormonas hipofisarias es delicado y en la dopamina ejerce importantes efectos inhibitorios.

Figura N°4: Estímulos hormonales de la mama.



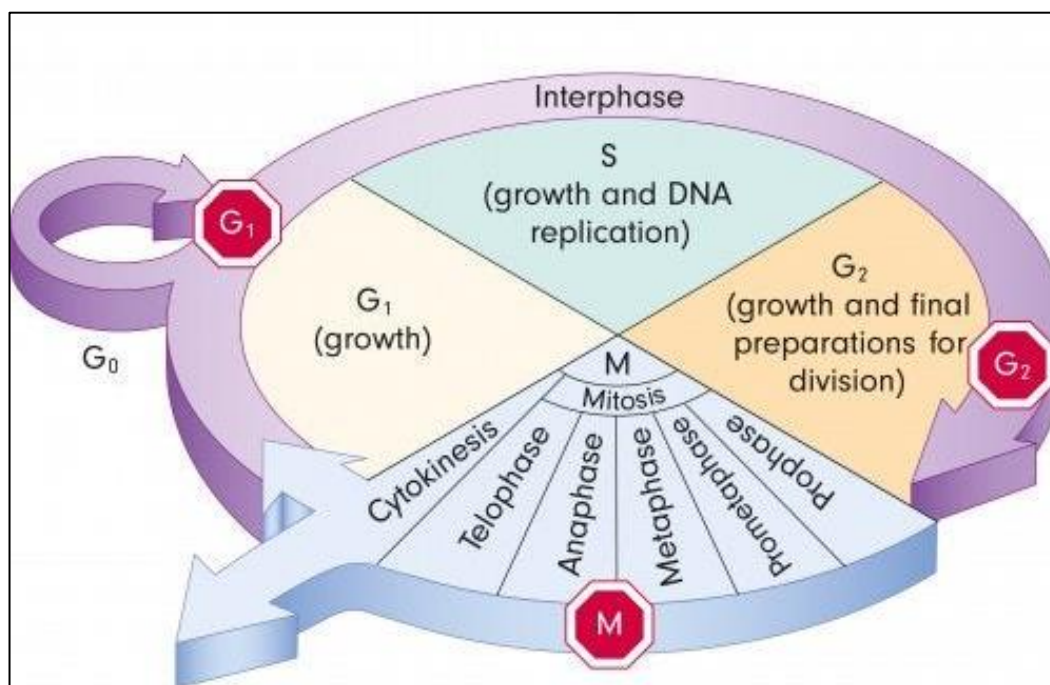
Nota: MedicinePlus, (2018 p. 9).

2.2 Cáncer

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015, p.10) el cáncer se define como, “Un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, el cual puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo”. Este tipo de crecimiento anormal en las

células se puede generar por un trastorno en una sola célula anómala. Estas células malignas pueden desarrollarse a partir de cualquier tejido del organismo, al perder ciertos mecanismos de control, se multiplican continuamente sin ningún tipo de control, pueden invadir tejidos cercanos, migran a otras partes del cuerpo y favorecer al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos de los que se alimentan.

Figura N°5: El ciclo Celular



Nota: Govindan, R. & DeVita, V. T. (2009, p.2238).

El proceso mediante el cual las células se duplican y dan lugar a dos nuevas células es el ciclo celular. Este comprende distintas fases, llamadas G₁, S, G₂ y M. La fase G₁ es aquella en la que la célula se prepara para dividirse, para hacerlo, entra en la fase S, que es cuando la célula sintetiza una copia de todo su ADN, una vez se dispone del ADN duplicado y hay una dotación extra completa del material genético, la célula entra en la fase G₂, cuando condensa y organiza el material genético y se prepara para la división celular posterior. Continúa la fase M, cuando tiene lugar la mitosis, lo que quiere decir que la célula reparte las dos copias de su material genético entre sus dos células hijas. Después de haber completado la fase M, se obtienen dos células (de

donde había sólo una) y el ciclo celular empieza de nuevo para cada una de ellas (Brody, L. 2016).

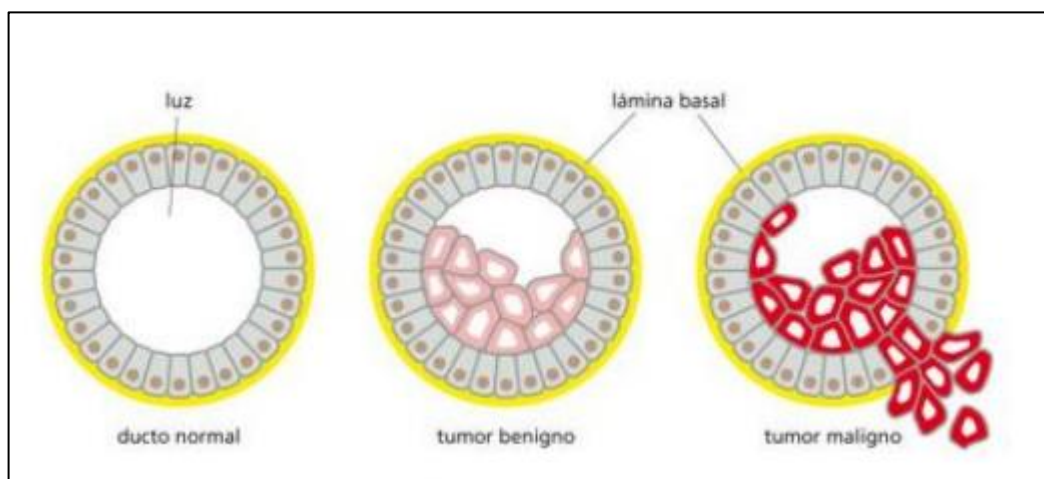
De acuerdo con Peter (2018) cuando las células cancerígenas en el organismo crecen y se multiplican, forman una masa de tejido llamada tumor, la cual invade y destruye los tejidos normales adyacentes, este término es asociado a un crecimiento anormal en forma de masa, el cual puede que sea benigno o maligno. Las células malignas del centro original pueden extenderse a todo el cuerpo, los tejidos cancerosos malignos se dividen en tejidos hemáticos y hematopoyéticos (leucemias y linfomas) y en tumores sólidos caracterizados por una masa sólida de células, que a menudo se denominan cáncer los mismo se pueden dividir en carcinomas o en sarcomas.

Como lo expresa Peter (2018) las leucemias y los linfomas son neoplasias malignas de tejidos hemáticos y hematopoyéticos de las células del sistema inmunitario. Los carcinomas son neoplasias malignas de las células que recubren la piel, los pulmones, el tubo digestivo y los órganos internos, como por ejemplo el cáncer de mama, de piel o de pulmón. Los sarcomas son neoplasias malignas de las células mesodérmicas, estas células forman los músculos, los vasos sanguíneos, los huesos y el tejido conjuntivo. Ejemplos de sarcomas son el leiomioma, el cual corresponde al cáncer de músculo liso que se encuentra en la pared de los órganos del aparato digestivo y el osteosarcoma que corresponde al cáncer de hueso, una característica del sarcoma es que presenta de forma más común en los jóvenes que en edades avanzadas.

Desde el punto de vista de Rodríguez (2017), en el proceso de formación de un cáncer, las células cancerígenas no mueren como las células normales, las cuales se dividen y mueren en un tiempo que está ya programado. Esto conlleva a la acumulación de las células, que van produciendo una masa denominada tumor o neoplasia. Sin embargo, no toda proliferación excesiva de células quiere decir, que es un cáncer, maligno, muchas veces se da una

sobreproducción de células sin que se produzca un cáncer, y en su lugar se forma una masa mayor, a lo cual se le llama tumor.

Figura N°6: Diferencia molecular



Nota: Prat, A., (2014, p.67).

En los tumores benignos su crecimiento es más lento y controlado, por lo que no invade tejidos; esto impide que se infiltren en tejidos adyacentes. Desde el punto de vista de Prat (2014) la metástasis es la capacidad que tienen los tumores de extenderse a otras zonas del organismo, ya sea mediante la circulación sanguínea o linfática, proceso en el cual, una o varias células procedentes del tumor primario se desprenden de éste y se implantan en otro tejido corporal, expandiendo el tumor hacia otras partes del cuerpo, lo cual provoca que se agrave la salud de los pacientes.

Citando las palabras de Puente y Velasco (2019) el término metástasis se presenta cuando existe crecimiento de las células cancerígenas a nivel de otros órganos, esto sucede por medio de una migración de las células a través de la linfa o de la sangre, para ello estas células deben poseer la capacidad de irse del tejido de origen, con el fin de desarrollarse en otro órgano y producir más cantidad de células en este. Todos los tumores liberan una cantidad de células a nivel de circulación; sin embargo, solo una parte, de las mismas llegan a producir metástasis, esto

se presenta como parte de un proceso de defensa del cuerpo, el cual trata de eliminar todo aquello que le parezca extraño, incluyendo células a nivel de torrente sanguíneo.

Figura N°7: Metástasis



Nota: Prat, A., (2014, p.57).

2.2.1 Factores de Riesgos

Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2019) un factor de riesgo es todo aquello que aumenta la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer. Si bien los factores de riesgo pueden provocar que se desarrolle el cáncer, la mayoría no provocan cáncer de forma directa. En virtud de lo cual, algunas personas con varios factores no llegan a desarrollar el cáncer, mientras otras sin factores de riesgo si lo desarrollan, es importante para las personas conocer los factores de riesgo y hablar con el médico sobre los cambios en su estilo de vida, que puedan contribuir a reducir las posibilidades de padecer esta enfermedad en el futuro.

Muchos factores, genéticos y ambientales, pueden contribuir a que aumente el riesgo de desarrollar un cáncer, como lo menciona Peter (2018), la presencia de un cromosoma adicional o anómalo aumenta el riesgo de padecer algunos tipos de cáncer como el tumor de Wilms, el retinoblastoma y el neuroblastoma. Estos tipos de cáncer son el resultado de mutaciones de genes supresores o el resultado de la herencia genética, sin embargo, la mayoría de los demás tipos de cáncer son más frecuentes en las personas mayores. Los datos estadísticos indican que más del 60% de los distintos tipos de cáncer ocurren en personas mayores de 65 años, lo cual puede deberse a una combinación de exposición a agentes cancerígenos, con un debilitamiento del sistema inmunitario debido a la edad.

2.2.2 Fisiopatología

Las mutaciones (cambios) en un protooncogén (gen que participa en el crecimiento normal de las células.) pueden hacer que este se convierta en un oncogén (gen que ha mutado y contribuye al desarrollo de un cáncer). El proceso de división celular depende de una secuencia muy controlada de eventos. Estos eventos van a depender de niveles adecuados de transcripción y traducción de determinados genes, cuando este proceso no ocurre de manera correcta, puede resultar en un crecimiento irregular de la célula, de los aproximadamente 30 000 genes que

actualmente se cree que existen en el genoma humano, hay un pequeño subconjunto que parece ser particularmente importante en la prevención, el desarrollo y la progresión del cáncer (Martin, M & Civetta, J. 2011).

Como lo menciona Martin, M & Civetta, J. (2011), existen alrededor de 153 genes que participan directamente en la reparación del ADN, cuyos principales mecanismos incluyen la reparación por escisión de base o nucleótido, unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga. Algunos ejemplos de estos genes son BRCA1 y 2 (relacionados con el cáncer de mama, cuando ocurren mutaciones en estos genes, la disfunción de las proteínas que codifican hace a las células más sensibles a agentes que dañan el ADN y a la adquisición y acumulación de nuevas mutaciones que favorecen la carcinogénesis.

El cáncer de mama ocurre cuando se da un crecimiento descontrolado de las células mamarias este es el resultado de mutaciones, o cambios anómalos, en los genes que regulan el crecimiento de las células, las células nuevas y sanas ocupan el lugar de las células viejas que mueren. La célula modificada adquiere la capacidad de dividirse sin ningún tipo de control, por lo que produce más células iguales y genera un tumor este puede ser benigno o maligno cuando se refiere al cáncer de mama normalmente se habla de un tumor maligno que se ha desarrollado a partir de las células mamarias (Martin, M & Civetta, J., 2011).

2.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer incluye las diversas técnicas y procedimientos utilizados para detectar o confirmar la presencia de cáncer. Según lo cita Marini (2014) El diagnóstico implica la evaluación del historial del paciente, exámenes clínicos, la revisión de los resultados de las pruebas de laboratorio, datos radiológicos y el examen microscópico de las muestras de tejido obtenidas mediante biopsia o por aspiración con aguja fina. Al mismo tiempo, dentro de las pruebas, puede ser necesario que el medico requiera obtener tomografías computarizadas,

gammagrafías óseas, imágenes por resonancia magnética, tomografías por emisión de positrones, ecografías y radiografías, entre otras, para dar el diagnóstico más certero del cáncer.

Por su parte, el diagnóstico temprano, consiste en reconocer los signos y síntomas iniciales como en el caso de diversos tipos de cáncer, este proceso puede facilitar el diagnóstico y el tratamiento antes de que la enfermedad alcance una fase avanzada. Marini (2014). Los programas de diagnóstico temprano son particularmente importantes en entornos con pocos recursos, donde, la mayoría, de tipos de cáncer, se diagnostican, en fases muy avanzadas, donde no hay programas de detección. Los estudios de detección temprana han mostrado su utilidad en términos de supervivencia de pacientes con cáncer de mama, de cérvix y colorrectal.

Con respecto al cáncer de mama, algunas de las pruebas y los procedimientos utilizados para realizar su diagnóstico de acuerdo con Acosta (2012), son el examen de exploración física realizado por el médico con el fin de palpar cualquier anomalía en los senos, los análisis de laboratorio como por ejemplo los exámenes de sangre y de orina, las pruebas de diagnóstico por imágenes utilizadas como tomografías computarizadas, radiografías, y la Biopsia que consiste en la extracción de una muestra de las células para ser analizada bajo un microscopio dentro de un laboratorio, en el cual se puede observar que las células cancerosas tienen un aspecto particular, con distintos tamaños y sin organización aparente. Los cuales se detallarán en otro apartado de la investigación.

2.2.4 Estadio de la enfermedad

Como lo expresa Acosta (2012) una vez diagnosticado el cáncer, el médico determinará el grado (estadio) del cáncer, de acuerdo con este, el médico procede a determinar las opciones de tratamiento y las posibilidades de cura para cada paciente, las pruebas y procedimientos de estadificación comprenden pruebas de diagnóstico por imágenes, como gammagrafías óseas o radiografías, para ver si el cáncer se ha propagado a otras partes del cuerpo. Por lo general, los

estadios del cáncer se indican con números romanos, de I a IV, en donde los números mayores indican que el cáncer está más avanzado, se aclara, que en algunos casos el estadio del cáncer se indica con letras o palabras.

Considerando los niveles mencionados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2019) el cáncer de mama se clasifica en 4 estadios: “Estadio I: tumores pequeños, sin afectación metastática de la axila. Estadio II: tumores de más de 2 cm o con afectación metastática de la axila moderada. Estadio III: tumores muy grandes o con afectación de piel o músculo pectoral o afectación axilar masiva. Estadio IV: metástasis en órganos distantes (hueso, pulmón, hígado). El pronóstico de estos estadios es muy diferente, con supervivencias aproximadas a 5 años de 95% (estadio I), 80% (estadio II), 60% (estadio III) y 25% (estadio IV)” (p. 20).

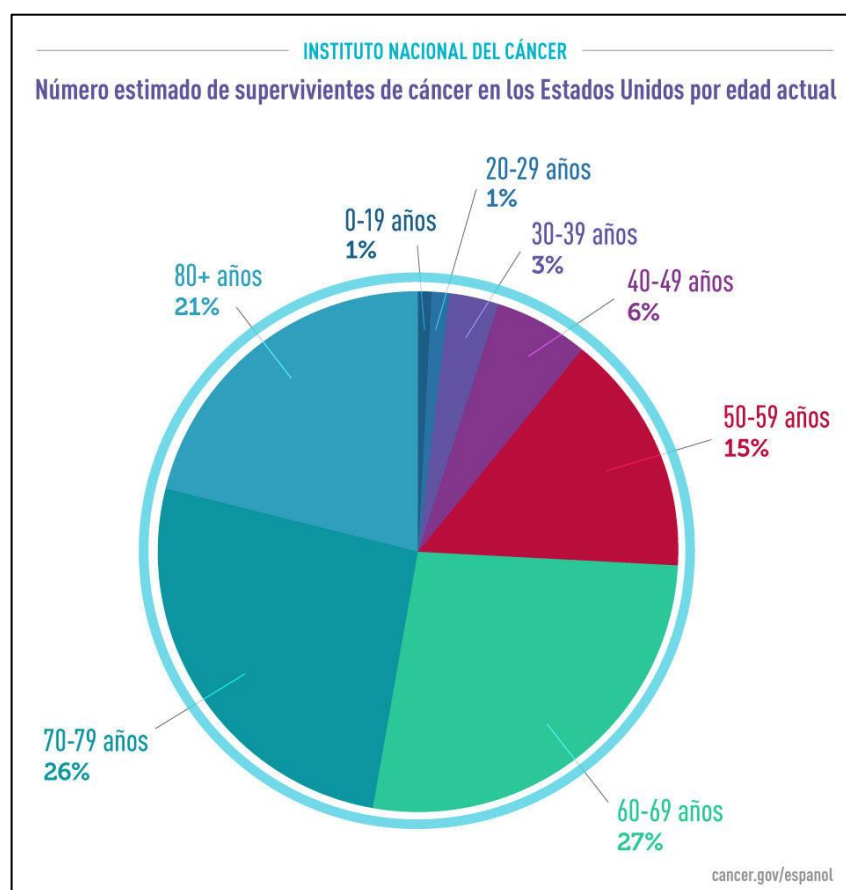
2.2.5 Epidemiología

Vargas (2016) expresa que la tasa de incidencia de cáncer ha aumentado más, que los buenos resultados relacionados con el diagnóstico temprano y los tratamientos aplicados. Si bien es cierto, ha mejorado el diagnóstico temprano debido a mejor acceso de la población a los servicios de salud y a la tecnología diagnóstica disponible, es importante mencionar que educación en salud de manera oportuna y efectiva por grupo etario y de género, con respecto a los factores de riesgo principales para el desarrollo de esta patología, han contribuido a mejorar los indicadores de mortalidad.

Con respecto a Vargas (2016), indica que el cáncer es una de las principales causas de mortalidad dentro del grupo de enfermedades crónicas no transmisibles a nivel mundial, por ende, se convierte en un tema que genera bastante preocupación para los responsables de la toma de decisiones en materia de salud a nivel mundial. En Costa Rica, al año 2010 hubo un total de 288 defunciones por cáncer de mama, lo cual correspondió a un 15.45% de las muertes por

cáncer en mujeres, de las cuales un 79.5% tenían una edad superior a los 50 años. Estos perfiles y rasgos epidemiológicos del comportamiento de las enfermedades son de las que más muertes en el mundo, para el 2030 la OMS estima un 74% de las muertes serán por esta causa.

Figura N°8: Estimación de la supervivencia de cáncer en USA.



Nota: Rodríguez, A. (2019, p.143).

Como lo hace notar Martín, Herrero y Echeverría (2015), el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la población femenina, con más de 1,2 millones de casos diagnosticados cada año en el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, si consideramos ambos sexos, este es superado por el cáncer de pulmón, de estómago y cánceres colorrectales. La supervivencia a 5 años en nuestro país es cercana al 85%, más de la mitad de los

casos de cáncer de mama se diagnostican en los países desarrollados: 370.000 casos al año en Europa (27,4%) y 230.000 en Norteamérica 31,3%.

Los cambios en los hábitos de las personas, con respecto a una mayor cantidad de actividad física, la disminución en consumo de bebidas alcohólicas, drogas y tabaco, la adecuada nutrición. en conjunto con el fortalecimiento de las políticas públicas en salud, pueden contribuir a mejorar la incidencia del cáncer, para ello es necesario, incorporar estrategias nacionales y planes estratégicos específicos, con el fin de lograr un equilibrio adecuado entre la promoción de estilos de vida saludables, prevención y detección temprana de la enfermedad (Acosta, 2012).

Figura N°9: Estilo de vida saludable

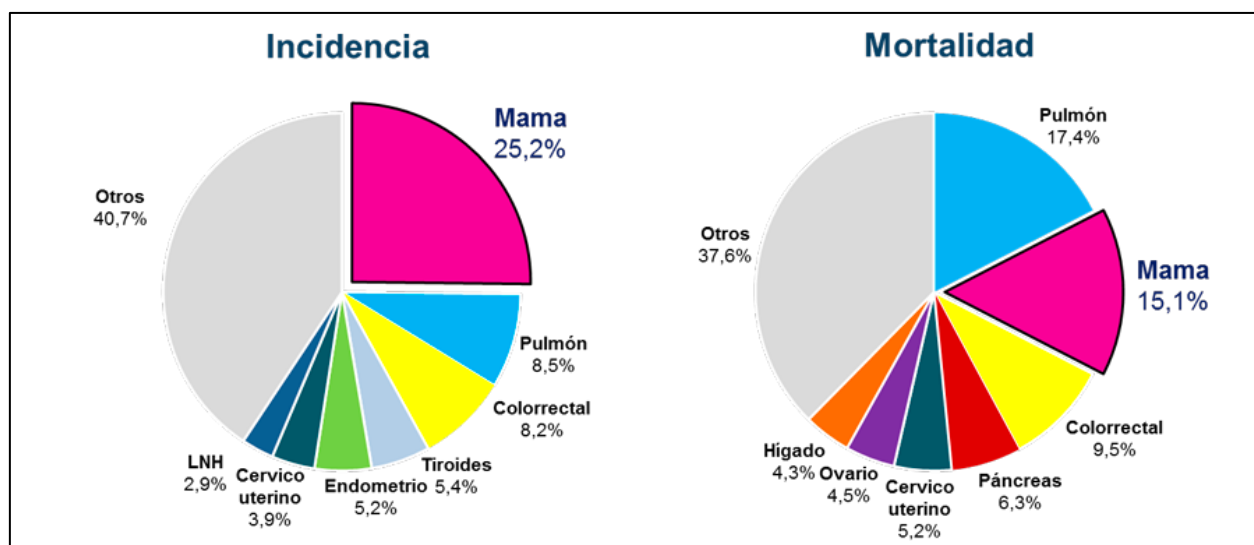


Nota: Rusnelbi, S. (2013, p.3).

2.3 Cáncer de mama

El cáncer de mama definido por Rodríguez & Capurso (2010) como el tumor maligno más frecuente en el mundo, en el cual se ha visto un incremento de los casos en los países en vías de desarrollo, llegando a ser en algunos casos como la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, como parte de las causas, se presenta un diagnóstico tardío en gran cantidad de los casos, reduciendo las posibilidades de curación. El cáncer de mama se considera por la OMS como un problema de salud pública de los países desarrollados y en vías de desarrollo, y las mejores armas para lograr reducir la mortalidad son el autoexamen de mama y el estudio radiográfico en mujeres asintomáticas y el tratamiento adecuado para las pacientes que lo padecen.

Figura N°10: Incidencia y mortalidad del cáncer de mama



Nota: OMS datos del cáncer, (2018, p.9).

Con base en lo expresado por la OMS, 2018. El cáncer de mama es de los más frecuentes en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en vías desarrollo, la incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo, siendo una de las principales

patologías, para el año 2010, se diagnosticaron 12,7 millones de nuevos casos y 7,6 millones de personas murieron de cáncer, lo que representa un 13% de todas las defunciones a nivel mundial. En nuestro país, el cáncer representa la segunda causa de muerte, lo que se aproxima a lo observado en países desarrollados, como Estados Unidos. Según datos del Ministerio de Salud, el 2010 fallecieron 23.136 personas de cáncer (135,3/100.000 habitantes), lo que representa un 23,6% dentro de todas las causas de muerte.

El cáncer de mama puede dividirse en dos grupos, el carcinoma en el cual el crecimiento de las células cancerígenas está confinado al ductus y no se constata invasión del estroma y el carcinoma infiltrante, en el cual ya hay invasión del estroma y por eso existe el riesgo de metástasis a nivel del resto de órganos. De acuerdo con Martin (2015) “El cáncer de mama no es una enfermedad, sino una familia de enfermedades con al menos 4 tipos moleculares bien definidos, los tumores hormono dependientes o luminales, que se subclasifican a su vez en luminales A y B, los tumores con amplificación del oncogén HER2 y los tumores denominados triple negativos” (p.6).

Con palabras de Angarita, F. A., & Acuña, S. A. (2008) el cáncer de seno tiene 4 subtipos generales los mismos se van a categorizan en base a la expresión de receptores en la membrana de la célula tumoral, receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) a su vez los tumores luminales son aquellos que expresan receptores ER y PR, pero no expresan HER2. Lo mencionado de detalla en la siguiente tabla

Tabla 1: Características clínico-patológicas del Cáncer de mama

Asociación de características clínico-patológicas del cáncer de mama				
Sub tipo intrínseco	Luminal A	Luminal B	HER2	Basal
ER/PR	Positivo—Fuerte	Positivo—variable	Positivo—variable	Negativo
HER2	Raro	Raro con bajo porcentaje positivo	Común	Negativo
Grade	Bajo a Intermedio	Intermedio a Alto	Intermedio a Alto	Alto
Mutación P53	Raro	No Común	Común	Común
Ki67	Bajo	Intermedio a Alto	Alto	Alto
Número de copia ADN	Diploide	Aneuploide	Aneuploide; alta inestabilidad genómica	Aneuploide; alta inestabilidad genómica
MRNA Firma	Baja Proliferación	Alta Proliferación	Amplicón alto en HER2, alta proliferación	Firma basal, alta proliferación

Nota: Govindan, R. & DeVita, V. T. (2009, p.2272).

El tumor de mama de tipo luminal A es de los más indolentes este se desarrolla mayormente por la exposición continua a estrógeno en la mujer de edad avanzada, y lleva un buen pronóstico con terapias endocrinas sin requerir, incluso es muchos de los casos, quimioterapia, por otra parte el luminal B incluye tumores con expresión de receptores similares, pero tiene proliferación celular más alta y presenta un pronóstico más comprometido razón por la cual en la mayoría de los casos requiere quimioterapia adyuvante después de la cirugía (Angarita, F. A., & Acuña, S. A., 2008).

Como expresa Angarita, F. A., & Acuña, S. A. (2008) en su artículo el cáncer de seno HER2-positivo pertenece a un subtipo que tiene alta expresión del receptor HER2, esto genera una alta proliferación celular, y muy letal el ultimo subtipo corresponde para cáncer de seno

triple-negativo, así conocido por carecer de expresión de receptores ER, PR y HER2 lo que genera un difícil tratamiento además de un índice alto de mortalidad.

Según la clasificación que realiza la OMS, 2018 p.3 sobre el cáncer de mama a nivel mundial, detalla lo siguiente “existen más de 21 subtipos de la enfermedad invasiva, siendo el carcinoma ductal infiltrante (tipo no especial) el más frecuente, 40-75% de los casos y el resto, sería tipo especial, incluye lobular invasivo, tubular, mucinoso, metaplásico, medular y neuroendocrino. El CDI es un diagnóstico de exclusión, ya que no cumple los criterios histológicos de un tipo especial”.

Con respecto a los biomarcadores, los cuales se utilizan para determinar cuál es el tratamiento más adecuado contra el cáncer, adyuvante o neoadyuvante. La (OMS, 2018, p.9) indica que “existen varios, pero los más utilizados hoy en día son ER-a, PR y HER2, estos biomarcadores son una característica que se puede medir cuantitativamente y evaluar como un indicador de un proceso biológico normal, proceso patogénico o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica, el ER se encuentra un 80% positivo y cuenta con dos receptores, ER-a y ER-b, así que, el estrógeno actúa por estos dos receptores. El ER-a, también se ve influenciado por factores de crecimiento como el HER-2”.

2.3.1 Factores de Riesgo del cáncer de mama

Con base en los estudios realizados por la Organización Breast cáncer algunos factores controlables que pueden contribuir a desencadenar el cáncer de mama son el peso, la dieta, el ejercicio, consumo de alcohol, tabaquismo, exposición constante al estrógeno, debido a que el estrógeno en las mujeres estimula el crecimiento de las células mamarias, y por último el uso reciente de anticonceptivos orales, y el estrés y la ansiedad.

Por otra parte, existen otros factores de riesgo, los cuales no son controlables por parte de las personas, como lo son el sexo, debido a que estadísticamente las mujeres son más propensas a ese tipo de cáncer, por otra parte, tenemos la edad, ya que el porcentaje aumenta a un 4%, en mujeres de las de 60 años de edad, por otra parte, los antecedentes de cáncer personal y familiar, la raza, y el embarazo con edades posteriores a los 30 años, constituyen el segundo grupo de factores de riesgo.

Tabla 2: Factores de riesgo cáncer de mama

Factores de riesgo	No.	%
No práctica de ejercicios físicos	59	84,2
Sobrepeso u obesidad	35	50,0
No ofrecimiento o menos de 4 meses de lactancia materna	26	37,1
Menos de 2 hijos	24	34,2
Menarquia precoz	19	27,2
Antecedentes patológicos	18	25,7
Familiares con cáncer de mama		
Parto del primer hijo con 30 años o más	8	11,4
Habito de fumar	8	11,4
Menopausia tardía	7	10,0

Nota: Rodríguez, A (2019, p.30).

De acuerdo con Lacey (2010) se conocen una serie de factores de riesgo del cáncer de mama, sin embargo la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos, los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres, por otra parte, algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y p53, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer, los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, el uso de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos productos y la lactancia más bien genera un efecto protector contra este tipo de cáncer.

Por otra parte, Madrigal & Mora (2018) indican que, como parte de los factores de riesgo, el hecho de que existan antecedentes del cáncer de mama, “Después de 10 años con el diagnóstico de cáncer de mama, hay un 3-10% de riesgo de padecer de cáncer en la mama sana; esto se ha visto más asociado a mujeres menores de 40 años y carcinoma lobular invasivo. Este riesgo disminuye con el tratamiento antiestrogénico. Ensayos clínicos ha demostrado, que el uso de mamografía, con o sin él autoexamen de mama, en mujeres asintomáticas, disminuye la mortalidad del cáncer de mama” (p. 3).

2.3.2 Receptores cáncer de mama, alteraciones de las Proteínas

Los mecanismos moleculares que conducen al cáncer se han caracterizado como el sello distintivo del cáncer, según lo propuesto por Govindan & DeVita (2009) estos mecanismos incluyen señalización proliferativa y sostenida, evadiendo la acción de los supresores, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa a través de la inhibición de la telomerasa, angiogénesis, invasión y metástasis, inestabilidad genómica, metabolismo desregulado y falta de destrucción inmunológica.

Los efectos de las anomalías genéticas y epigenéticas se reflejan, en la mayoría de los casos de funciones anormales e interacciones de proteínas y vías de señalización. Estudios recientes del genoma han generado nuevos conocimientos sobre los subtipos específicos de cáncer de mama y sugieren aportes importantes para la terapia, con respecto a esos receptores hormonales ER y HER2. Estas alteraciones pueden dar como resultado un fenotipo maligno; sin embargo, una serie de proteínas clave y sus vías han surgido como impulsores críticos de desarrollo y crecimiento del cáncer de mama, así como posibles dianas terapéuticas. (Govindan & DeVita, 2009)

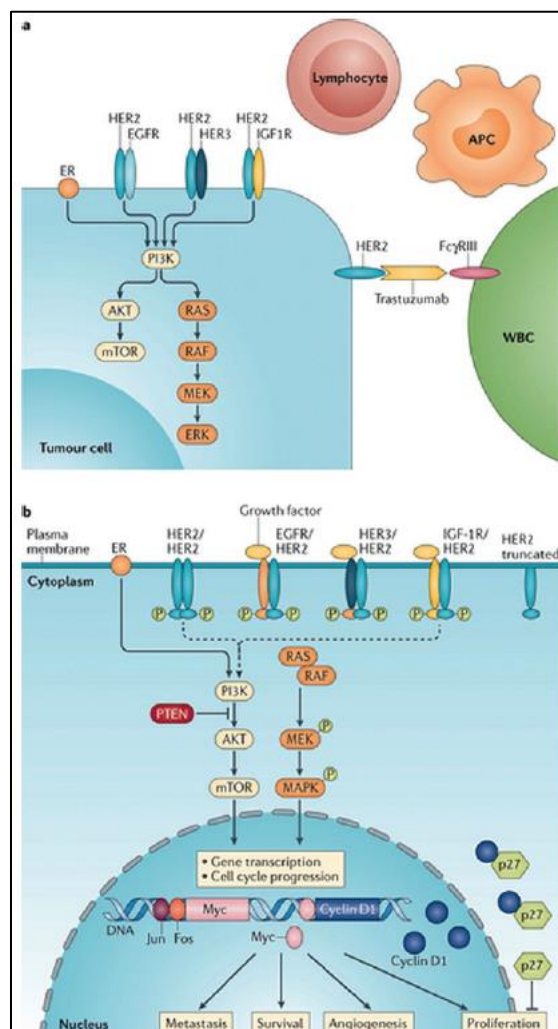
Vía del receptor de estrógeno

La mayoría de los cánceres de mama están íntimamente relacionados con la exposición a estrógenos (ER) y alteraciones en la vía de señalización del ER. El estrógeno es una hormona esteroidea que ejerce sus acciones al unirse al ER nuclear, tras la activación por su ligando, se une de manera coordinada con una serie de proteínas correguladoras a los elementos de respuesta a los estrógenos en la región promotora de genes sensibles. Esto, a su vez, dirige la transcripción de numerosos genes, incluido el PR. El nivel de expresión de ER no solo es de interés biológico sino también predictor eficaz de la respuesta a los antiestrógenos, que es un tratamiento recomendado para todos los tumores que expresan ER. (Govindan & DeVita, 2009)

El estrógeno se sobre expresa hasta en el 70% de los cánceres de mama invasivos, sin embargo, el mecanismo preciso por el cual esto ocurre no está claro, la amplificación del gen parece ser un mecanismo, aproximadamente el 50% de los casos con sobreexpresión de ER. Las modificaciones como, por ejemplo, la alteración de los niveles de ARNm por microARN, también pueden desempeñar un papel importante, estudios sugieren que las mutaciones en ER pueden conducir a la activación constitutiva de la vía y pueden ser un mecanismo de resistencia al tratamiento con anti estrógenos. (Govindan & DeVita, 2009)

El estrógeno ejerce sus acciones a través de mecanismos genómicos y no genómicos, en contraste con las acciones genómicas y las no genómicas de ER son extremadamente rápidas van de segundos a minutos exposición a estrógenos y se cree que son el resultado de la activación dependiente de hormonas de RE citosólicos, estas acciones de ER no nucleares están dan como resultado una rápida fosforilación. Por otra parte, el HER2 constitutivo puede aumentar la señalización del ER hasta el punto en que no responde a los tratamientos antiestrógenos. Estos hallazgos sugieren un papel para la activación de HER2 / IGF1R / EGFR en la resistencia tanto adquirida como de nuevo a tratamiento con antiestrógenos. (Govindan & DeVita, 2009)

Figura N°11: Receptores cáncer de mama.



Nota: Govindan, R. & DeVita, V. T. (2009, p.2253).

La imagen anterior corresponde a la esquemática de la vía de señalización del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La parte A corresponde a los factores de crecimiento circulantes, del factor de crecimiento (EGFR) (como el factor de crecimiento epidérmico humano receptor 3 [HER3], el factor de crecimiento similar a la insulina 1R [IGF1R]), la dimerización induce la fosforilación del dominio quinasa de HER2, que activa la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) / AKT y la proteína activada por mitógenos MAPK) y la quinasa activada por mitógenos (MEK). La activación de estas las vías de señalización dan como

resultado una cascada descendente que promueve la transcripción activa de genes implicado la proliferación, angiogénesis, supervivencia celular y metástasis. (Govindan & DeVita, 2009)

La parte B presenta la cascada de señalización de rapamicina (mTOR) la cual es fundamental para la vía reguladora del crecimiento en la mama. El PTEN actúa como supresor de tumores, inhibiendo la activación de Akt. Inhibe transición a través del ciclo celular. La ciclina D1 puede unirse a p27 e interferir la capacidad para suprimir la proliferación celular. La vía MAPK es crítica para el crecimiento y la proliferación celular. APC, es la célula presentadora de antígeno; FcγRIIIA, región Fc de inmunoglobulina gamma de baja afinidad receptor IIIA; WBC, glóbulo blanco. (Govindan & DeVita, 2009)

Vías del receptor del factor de crecimiento

Las vías del receptor del factor de crecimiento, en particular, los receptores de tirosina-quinasa, juegan un papel esencial en la iniciación tanto la vía de proliferativas como la de supervivencia celular en los tejidos y están estrictamente reguladas. Estas vías de los receptores del factor de crecimiento pueden activarse constitutivamente mediante varios mecanismos, que incluyen niveles excesivos de ligandos, mutaciones de ganancia de función, sobreexpresión con o sin amplificación de genes y reordenamientos y proteínas de fusión resultantes con potencial oncogénico. En última instancia, esto puede conducir a actividad quinasa y activación del segundo mensajero que promueve el crecimiento. (Govindan & DeVita, 2009)

De acuerdo con Govindan & DeVita (2009) la amplificación de HER2 o la sobreexpresión de proteínas es claramente asociado con un crecimiento y proliferación celular acelerados, un resultado clínico deficiente y una respuesta al monoclonal trastuzumab anticuerpo anti-HER2.

“Numerosos ensayos aleatorizados han demostrado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia mejora la supervivencia tanto en la enfermedad metastásica como en la etapa temprana, lo que lleva a su inclusión dentro del estándar atención para todas las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo” (p.2255)

Vías de señalización de RAS y fosfatidilinositol 3-quinasa

Según Govindan & DeVita (2009) con referencia a los datos de la publicación TCGA Breast Cancer, estos sugieren que las vías PI3K / AKT y Ras-MAPK son particularmente relevantes en el cáncer de mama basado en la mutación frecuente, amplificación o activación de estas vías como medido por tecnologías genómicas. Por otra parte, PI3K-AKT es una vía de señalización central aguas abajo de muchos receptores tirosina quinasa y regula las células crecimiento y proliferación. Activando mutaciones contribuye a la progresión del tumor mamario y el sitio de mutación difiere según el subtipo molecular del cáncer de mama, activando mutaciones del AKT.

2.3.3 Cáncer triple negativo

El cáncer de mama múltiple negativo, según JNCCN (2013) es definido por la falta de receptores de estrógeno y progesterona y HER2, representa entre el 15% y el 20% de todos los cánceres de mama y por lo general, muestra un comportamiento agresivo, incluida una recurrencia y metástasis más tempranas. La terapia sistémica predominante para la mayoría de los TNBC metastásicos es la quimioterapia, pero las respuestas a menudo son de corta duración y los pacientes tienen una mediana de supervivencia general (SG) de 12 a 18 meses, por lo tanto, se necesitan con urgencia terapias mejoradas.

Tabla 3: Subtipos de receptores y comportamiento del Cáncer de mama

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico. • Bajo grado histológico. Respuesta hormonal. • Asociado a incremento de edad.
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Similar al Subtipo Luminal A. • Peor resultado que el Subtipo Luminal A. • Más frecuentemente RE (+)/RP (-).
Basal	RE (-); RP (-); HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo agresivo. • Alto grado histológico e índice mitótico. • Riesgo en edades menores (<40 años). • Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.
HER2/neu (+); RE (-)	RE (-); RP (-); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Menos común. Subtipo altamente agresivo. • Alto grado histológico. • Riesgo en mujeres <40 años, mayor que el subtipo luminal. • La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo. • Resultado mejorado por HER2/neu (+).

Nota: Imigo et al., (2011, p. 36).

El cáncer de mama triple negativo es un tipo de cáncer de mama que no tiene ninguno de los receptores comunes que se encuentran presentes en el cáncer de mama. De acuerdo con la Sociedad Americana del Cáncer, (2018) estas células cancerígenas no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona, tampoco producen exceso de la proteína HER2. Por ende, estas células generar un resultado negativo en las tres pruebas realizadas. Este tipo de cáncer tiende a ser más comunes en mujeres menores de 40 años, que son de raza negra o que tienen una mutación BRCA1 en sus células.

Por otra parte, teniendo en cuenta los datos de la (OMS, 2015) el cáncer de seno triple negativo representa alrededor del 15% al 20% de todos los cánceres de seno. Este tipo de cáncer se considera un cáncer sumamente agresivo porque crece rápidamente, por lo cual, cuando se

diagnostica, es probable que se haya propagado, además de ello, en el momento en que se detecta, y hay más probabilidades de que regrese después del tratamiento en comparación con otros tipos de cáncer de seno, dando como resultado para el paciente un pronóstico no tan alentador.

De acuerdo con Lacruz et al., (2012) con respecto al estudio realizado por el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, se evidencia un incremento progresivo en la incidencia del cáncer de mama triple negativo, en los años 2008 - 2009, en donde para dichos años se presentan 18 y 19 pacientes respectivamente, en comparación con el año 2004. En relación con el estadio predominante para el momento de ingreso es el estadio IIB, seguido del estadio IIA y el IIIB. Al cierre del estudio que estaban vivas, pero con enfermedad a los 62 meses, fueron las pacientes de 40 a 49 años. La tabla siguiente resume la información del estudio.

Tabla 4: Incidencia del cáncer de mama triple negativo, por año y estadio.

		AÑO DE INGRESO					Total	
		2004	2005	2006	2007	2008		2009
Estadificación	Enf. de Paget	0	0	0	0	1	0	1
	IA	0	1	0	1	3	1	6
	IIA	1	0	4	0	2	4	11
	IIB	0	2	0	1	4	6	13
	IIIA	0	0	0	1	2	1	4
	IIIB	0	1	0	2	3	4	10
	IV	0	0	1	0	3	3	7
	Total	1	4	5	5	18	19	52

Nota: Lacruz et al., (2012).

Según Govindan & DeVita (2009) los subtipos triple-negativos componen un grupo heterogéneo de tumores que a menudo se denominan cáncer de mama triple negativo porque normalmente carecen de receptores ER, PR y HER2. La categoría de tipo basal del subconjunto ER negativo, se identificó por primera vez con la tecnología de microarrays de primera

generación y se caracteriza por un alto nivel de expresión de genes de proliferación y citoqueratinas basales y una pérdida de expresión de genes asociados con el ciclo celular.

Según lo mencionan Govindan & DeVita (2009)

“Los tumores de tipo basal son los más comunes de los subtipos ER-negativos (representan del 50% al 75%) y componen entre el 15% y el 20% de todos los cánceres de mama, también existen otros subtipos ER-negativos, incluida la claudina baja, así como grupos ricos en interferón, receptores de andrógenos y grupos similares a los normales. Aunque el subgrupo de claudina baja tiene algunas similitudes con el cáncer de mama de tipo basal, estos tumores tienen una baja expresión de los genes de claudina que son participan en uniones estrechas de células epiteliales y poseen características similares a las células madre con evidencia de tener una transición epitelial-mesenquimal (EMT). Además, expresan tanto intrínseca como adaptativa” (p. 2248).

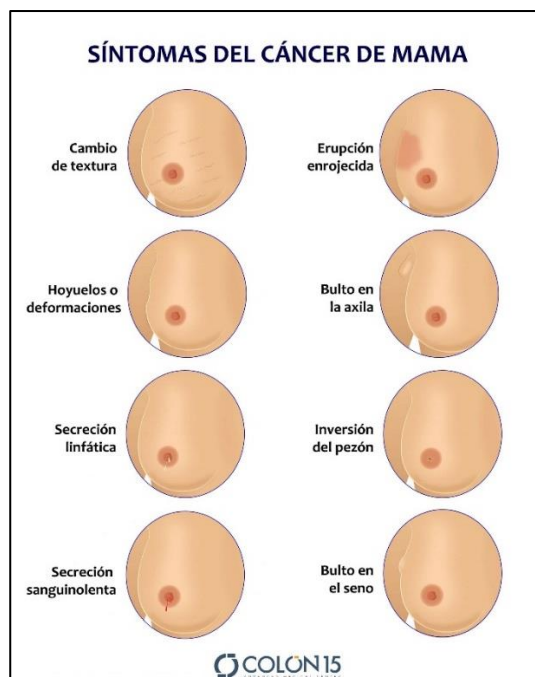
2.3.3 Manifestaciones clínicas

Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2019) describe como el síntoma más común del cáncer de seno como una masa o bulto nuevo, esta puede ser una masa no dolorosa, dura y presentarse con bordes irregulares esta tiene más probabilidades de ser cáncer, sin embargo, los tumores cancerosos del seno también pueden ser sensibles a la palpación, blandos y de forma redondeada estos también pueden causar dolor. Al mismo tiempo se pueden presentar otras manifestaciones clínicas, entre las que se puede mencionar; hinchazón de todo el seno o parte de él, formación de hoyuelos en la piel (Piel de naranja), dolor en el seno o en el pezón, así como retracción o contracción de los pezones, coloración roja, seca, descamada o gruesa, algún tipo de secreción del pezón (ASCO, 2019).

Existen una serie de manifestaciones que pueden ser indicativo de la presencia de un cáncer de mama, de acuerdo con el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), los signos de advertencia del cáncer de mama pueden variar entre una persona y otra, e incluso pueden existir personas que no presentan ningún tipo de signo o síntoma, algunas señales de advertencia del cáncer de mama son:

- Un bulto en la mama o la axila (debajo del brazo).
- Aumento del grosor o hinchazón de una parte de la mama.
- Irritación o hundimientos en la piel de la mama.
- Enrojecimiento o descamación en la zona del pezón o la mama.
- Hundimiento del pezón o dolor en esa zona.
- Secreción del pezón, que no sea leche, incluso de sangre.
- Cualquier cambio en el tamaño o la forma de la mama.
- Dolor en cualquier parte de la mama.

Figura N°12: Síntomas del cáncer de mama



Nota: Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2019).

Es importante tomar en cuenta que en pacientes donde se descubra la enfermedad una vez que esta presenta síntomas, puede requerir una mayor cantidad de tratamientos, con respecto a aquellos casos en los cuales se descubre la enfermedad mediante una mamografía en periodo asintomático. Lo ideal para la población es que el cáncer de mama se descubra tiempo antes de que produzca signos o síntomas, esto podría mejorar la calidad de vida de los pacientes.

2.3.4 Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama

Como lo expresa Guzmán (2010) el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea clasificada en subgrupos moleculares con diferente pronóstico por su perfil de expresión genética. Por ende, se debe diferenciar estos subtipos en la práctica clínica puede ser costoso e impráctico, por ello el perfil de inmuno histoquímica (IHQ) de las muestras fijadas en formol y puestas en parafina puede ser útil en el análisis de la expresión genética en aplicaciones clínicas y en estudios clínicos retrospectivos. A pesar de la existencia de muchos factores de pronóstico disponibles, sólo unos cuantos se usan de rutina en la clínica, los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), que son de importancia central en la toma de decisiones en la terapéutica, y en la predicción de la respuesta al tratamiento.

De acuerdo con (Juárez & Garza, 2014) la detección de cáncer de mama se realiza usualmente mediante la realización de un examen mamográfico, generalmente cada 2 años para las mujeres entre los 50 y 70 años de edad, en pacientes que presente trastornos genéticos puede aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer de mama, las pruebas para este tipo de patología se pueden realizarse a edades más tempranas y con mayor frecuencia en edades más adultas, se considera que la prevención a través del auto examen de mama, es fundamental en la lucha contra esta enfermedad.

Figura N°13: Equipo de mamografía



Nota: García (2019, p.87).

De acuerdo Sociedad Americana Contra el Cáncer (2019) los médicos utilizan un sistema estándar para describir los resultados y hallazgos de los mamogramas. Este sistema llamado Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) el mismo clasifica los resultados en categorías numeradas de 0 a 6. Al clasificar los resultados en estas categorías, los médicos pueden describir lo que encuentran en un mamograma utilizando las mismas palabras y términos con el fin de que esto facilita la comunicación sobre los resultados y el seguimiento de las pruebas para cada uno de los pacientes, esto se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 5: Clasificación de resultados según BI-RAD

BI-RADS	DESCRIPCIÓN	VPP	SUGERENCIA	
BR0	Estudio insuficiente		Estudios complementarios	
BR1	Mama NORMAL		Control habitual	
BR2	Patología BENIGNA		Control habitual	
BR3	Sugestivo de benignidad	< 2%	Control 6 meses	
BR4	A	Baja sospecha de malignidad	~ 5% 2-10%	Punción citohistológica
	B	Sospecha moderada	~ 25% 11-40%	Estudio Histológico
	C	Moderada alta sospecha	~ 70% 41-94%	Estudio Histológico
BR5	Alta sospecha (clásica)	~ 95%	Estudio Histológico	
BR6	Malignidad confirmada	~ 100%		

Nota: Govindan, R. & DeVita, V. T. (2009, p.2443).

Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer para la detección temprana se recomienda que las mujeres mayores de 40 años se realicen mamografías y que continúen con las mismas cada año; esto siempre y cuando se mantengan en buen estado de salud, es decir no existan datos de sospecha, el examen clínico de los senos se recomienda cada tres años para las mujeres entre los 20 y los 39 años de edad, así como cada año para las mujeres mayores de 40 años es importante que toda mujer conozca sus glándulas mamarias (como son, se sienten y lucen) normalmente esto para lograr detectar si surge alguna anomalía para ello el autoexamen de los senos es una opción para las mujeres a partir de los 20 años de edad.

Por otra parte, es posible que algunas mujeres deban, además de la mamografía, realizarse pruebas de detección con un estudio este puede ser de Resonancia Magnética, esto debido a sus antecedentes familiares, tendencia genética, o a otros tipos de factores que puedan influir. Es de vital importancia consultar con su médico acerca de su historial y si sea necesario incluir o no

pruebas adicionales a una edad más temprana para lograr la detección temprana si se llegara presentara alguna anomalía (Juárez & Garza,2014).

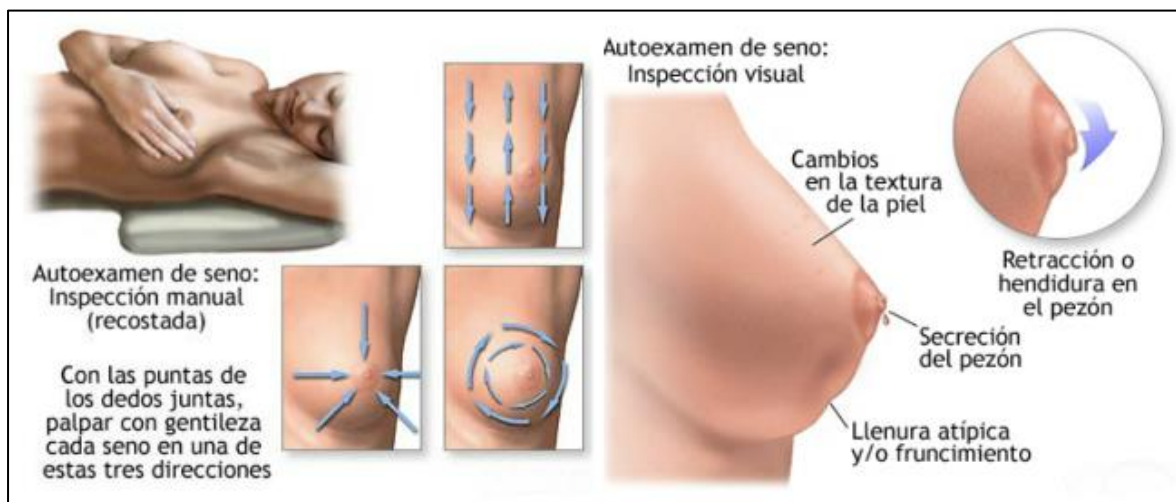
Las patologías que se presentan más frecuentemente de la glándula mamaria según Juárez & Garza (2014) son de tipo benigno; sin embargo para una mejor identificación es de suma importancia conocer cuáles son los signos y síntomas de cada una de ellas, cuando las lesiones benignas se presentan habitualmente en mujeres jóvenes y con una relación de unos días antes de la menstruación la mujer refiere dolor en la mama y se palpan uno o dos tumores estos se presentan con una consistencia blanda y una vez terminada la menstruación, desaparece el dolor, este tipo de tumores se reducen de tamaño o en ocasiones desaparecen.

Sin embargo, es otras ocasiones se pueden presentar tumoraciones fácilmente movibles bajo la piel, firmes, indoloras, elásticas y duras que son llamados fibroadenomas, estos son tumores benignos de las mamas más comunes además es el tumor más común en mujeres menores de 30 años. Cuando se habla de tumor benigno significa que no es causado por cáncer y/o la enfermedad fibroquística; la causa exacta no se conoce. Es posible que la mitad de las mujeres presenten este problema en algún momento de su vida siendo este más común entre las edades de 20 y 45 años y se considera poco frecuente en las mujeres después de la menopausia, a menos que estén tomando estrógenos.

Los mejores métodos empleados para hacer un diagnóstico temprano se basan en la autoexploración y la mastografía. Es importante que la primera autoexploración mamaria sea realizada con mucho detenimiento, para que la mujer pueda conocer sus mamas y así detectar posibles cambios, la misma se realiza una vez al mes, después de la regla y en mujeres que ya no menstrúan, como en la menopausia, podrán fijar un día al mes para realizarlo periódicamente. La mastografía se conoce como un estudio de rayos “X” que se recomienda a mujeres asintomáticas de 40 a 69 años, de edad, sin signos, ni síntomas de cáncer y esta tiene como

propósito detectar anomalías en las mamas, que no se pueden percibir por la observación o la palpación (Naranjo, 2015).

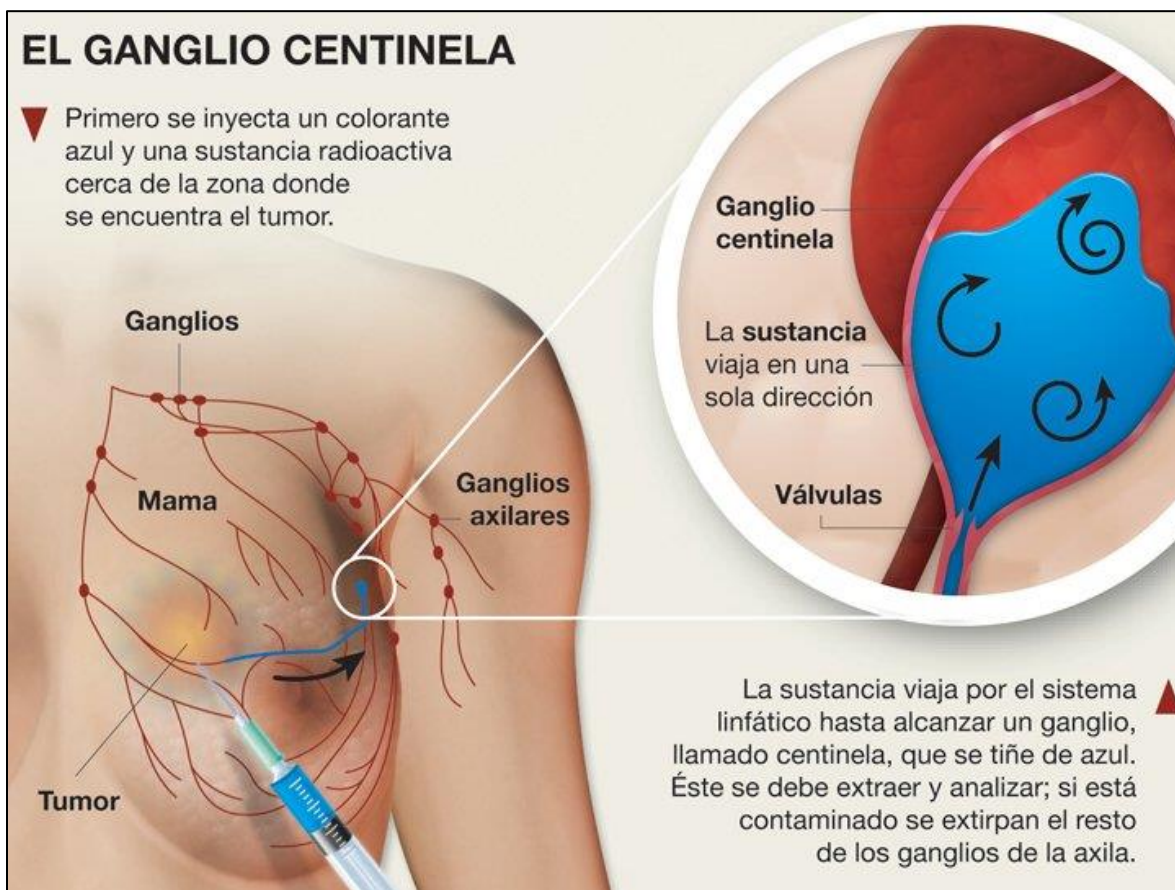
Figura N°14: Autoexamen de seno



Nota: MedicinePlus, 2018.

Otra técnica empleada en el diagnóstico es la biopsia de ganglios centinelas es un procedimiento quirúrgico que se utiliza para determinar si el cáncer se ha diseminado fuera del tumor principal hacia el sistema linfático. Se utiliza con mayor frecuencia para evaluar el cáncer de mama y el melanoma, los ganglios centinelas son los primeros ganglios linfáticos hacia los que drena un tumor. La biopsia de ganglios centinelas supone la inyección de un marcador radioactivo que ayuda al cirujano a encontrar los ganglios centinelas durante la cirugía estos ganglios centinelas se extraen y se analizan en un laboratorio La realización de la biopsia del ganglio centinela persigue la identificación de metástasis ganglionares subclínicas como factor pronóstico de la enfermedad. Lo mencionado se muestra en la siguiente figura.

Figura N°15: Técnica del Ganglio Centinela



Nota: MedicinePlus, 2018.

Además de las antes mencionadas para el diagnóstico de cáncer de mama, una de las técnicas que más se emplea como estudio clínico o como examen complementario a la mamografía, es el ultrasonido, el mismo está indicado diversos casos entre ellos: alteración clínica con o sin alteración mamográfica, en alteración mamográfica para complementar estudio, es utilizados como complementario de estudio de mamas densas así como también en evaluación de pacientes jóvenes, si utiliza cuando se presentan secreciones por el pezón o en seguimiento de lesiones benignas múltiples (Horvath, E et al., 2013).

Otros usos según Horvath, E et al., (2013) Es el estudio de mamas con implantes o complementario de mama tratada post cirugía, post radioterapia para descartar multifocalidad, bilateralidad, para medición de respuesta en quimioterapia neoadyuvante, es utilizado cuando se realiza búsqueda de tumor primario, y en caso de enfermedad metastásica como apoyo en procedimientos de intervencionismo mamario.

El uso del ultrasonido, combinado con el examen clínico y mamográfico, aumenta en forma significativa la sensibilidad y la especificidad del estudio mamario. Es el método de elección para guiar los procedimientos intervencionistas percutáneos, tales como la marcación preoperatoria, punción aspirativa con aguja fina (PAAF), biopsia. En casos seleccionados, se logra localizar e incluso obtener una biopsia bajo las microcalcificaciones claramente identificadas en ecografía, es importante mencionar que es el método de imagen de preferencia en mujeres jóvenes, embarazadas o en período de lactancia.

El gran potencial diagnóstico del US permite aumentar la sensibilidad y especificidad de la mamografía, tanto en caso de lesiones palpables, como no palpables en pacientes asintomáticas, sobre todo en mamas densas. Su uso complementario hace posible reclasificar gran número de lesiones mamográficas y seleccionar aquellas pacientes que van a seguimiento o a biopsia. Gracias al progreso tecnológico, el US actualmente detecta lesiones malignas ocultas a la mamografía y logra disminuir la tasa de cáncer intervalo, mejorando el pronóstico de estas pacientes.

Figura N°16: Ultrasonido de la mama

Nota: Horvath, E et al., (2013, p.24).

De acuerdo con Márquez, M. Lacruz, J. López, F. & Borges, R. (2012). La inmunohistoquímica (IHQ), es un estudio histopatológico fundamentado en inmuno tinción que va a generar la formación del complejo antígeno–anticuerpo este método determina varios subtipos de cáncer de mama, que se diferencian en su patrón de expresión genética. El uso de la IHG ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir.

La finalidad de conocer la IHQ en el cáncer de mama, es el valor pronóstico de acuerdo con la estadificación, a los factores de primera generación como los son: tamaño tumoral, grado histológico, tipo histológico, receptores hormonales, estado de los ganglios linfáticos. Todo este conocimiento es para establecer el tratamiento neoadyuvante o adyuvante idóneo de acuerdo con

el caso, en forma precoz y oportuna a las pacientes con la finalidad de generar sobrevida libre de enfermedad con mejor calidad de vida. Márquez, M. Lacruz, J. López, F. & Borges, R. (2012).

2.3.5 Prevención

La prevención del cáncer de mama consiste en el control de una serie de factores de riesgo específicos que puede ser modificables, de tal manera que una prevención eficaz en la lucha contra el cáncer consiste en hábitos saludables, los cuales incluyen una alimentación saludable, realización de actividades físicas, disminución del consumo de alcohol, el tabaco y las drogas, control del peso para evitar la obesidad. El control de estos factores podría tener un efecto positivo en la reducción de la incidencia de cáncer de mama a largo plazo (Anderson et al., 2008).

Diagnóstico temprano

El diagnóstico temprano en los pacientes sigue siendo una importante estrategia de detección, particularmente en los países de ingresos bajos y medios, donde la enfermedad se diagnostica en fases avanzadas y los recursos son muy limitados. Algunos datos sugieren que esta estrategia puede dar lugar a un aumento de cánceres de mama detectados en una fase temprana de la enfermedad, que la haría más vulnerable al tratamiento curativo (Yip et al., 2008).

Como lo expresa De la Garza & Juárez (2014) entre un 60% y 80% de los pacientes presentan el cáncer de mama etapas localmente avanzadas o metastásicas, y tan solo un 10% de las mujeres se diagnostican en etapas tempranas, este tipo de estadísticas difieren en países desarrollados, donde el 60% se diagnostica en fases iniciales, se considera que parte de las causas corresponde a la poca cobertura del tamizaje mediante mastografía, la cual no supera el 20% de la población, en contraposición a lo indicado por la OMS, la cual recomienda que un programa de escrutinio efectivo debe cubrir al menos el 70% de la población.

Al tener una detección temprana de los síntomas, se puede obtener una mejor evolución de la enfermedad, con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia del cáncer de mama, según (Anderson et al., 2008) existen dos métodos de detección temprana, los cuales consisten en el diagnóstico oportuno o el conocimiento de los primeros signos y síntomas en la población sintomática, para facilitar el diagnóstico y el tratamiento temprano. Por otra parte, el cribado, el cual se trata de la aplicación sistemática de pruebas de tamizaje en una población aparentemente asintomática, con el objetivo de detectar a las personas que presenten anomalías indicativas de cáncer.

Mamografías de cribado

La mamografía es el único método de cribado, catalogado como eficaz. Si su cobertura supera el 70%, esta forma de cribado puede ayudar a reducir la mortalidad por cáncer de mama en un 20%-30% en las mujeres de más de 50 años en los países de ingresos altos (IARC, 2008). El tamizaje basado en esta técnica es muy complejo y absorbe muchos recursos, sobre este tema existen pocas investigaciones con respecto a su eficacia en países o entornos con recursos limitados como es el caso de Latinoamérica.

Autoexploración mamaria

No hay datos acerca del efecto de la autoexploración mamaria. Sin embargo, se ha observado que esta práctica aplicada de manera correcta por las mujeres, que se responsabilizan así de su propia salud, puede ayudar en la atención temprana de la enfermedad. En consecuencia, se recomienda la autoexploración para fomentar la toma de conciencia entre las mujeres jóvenes sobre la atención oportuna, la detección temprana y la reducción del riesgo de morir a causa de esta enfermedad.

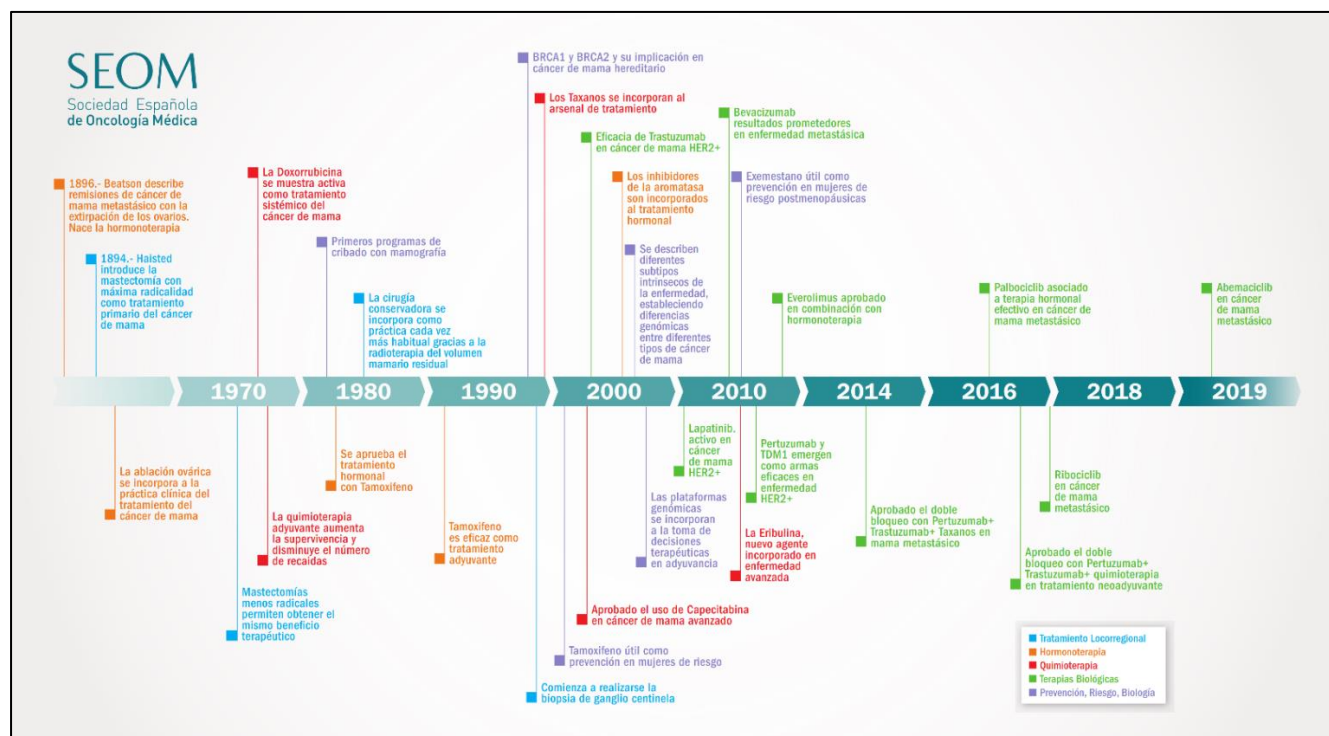
2.3.6 Tratamiento

La Sociedad Americana del Cáncer (2019) indica que para los casos en los cuales, el tumor se encuentra en una etapa temprana y es lo suficientemente pequeño como para hacer la cirugía, se puede realizar una cirugía con conservación del seno o una mastectomía, con el examen de los ganglios linfáticos. Para ciertos casos, en los cuales se presenta la existencia de un tumor grande o si se descubre que los ganglios linfáticos tienen cáncer, se puede administrar radiación después de la cirugía, como parte de la guía de tratamientos, sin embargo, esto no aplica como un estándar, ya que los casos pueden variar sustancialmente de un paciente a otro.

De acuerdo con Sociedad Americana Española de Oncología Médica (SEOM, 2020), las investigaciones en cáncer de mama han logrado grandes avances en las últimas décadas, incrementando las curaciones, prolongando la supervivencia de las pacientes con cáncer avanzado, y mejorando su calidad de vida. A raíz de esto se han desarrollado nuevos fármacos los cuales aumentan la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

Figura N°17: Evolución del tratamiento del cáncer de mama

c



Nota: Sociedad Americana Española de Oncología Médica (2020, p.16).

Como lo menciona Baladín (2014) al considerar la terapia hormonal y los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer de mama tipo HER2, no son opciones para las mujeres con cáncer de seno triple negativo, la quimioterapia se convierte en la principal opción de tratamiento sistémico, al mismo tiempo se debe considerar que esta puede ser administrada antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) con el fin de reducir el tamaño de un tumor grande. En los casos en los cuales se detecta cáncer residual después de la quimioterapia neoadyuvante, el médico puede recomendar un medicamento o una modificación del tratamiento, para tratar de erradicar el cáncer por completo y evitar que regrese.

Con respecto a la quimioterapia como tratamiento, se considera como uno de los tratamientos más utilizados cuando el cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo (etapa IV).

De acuerdo con lo mencionado por la Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer (2019) “algunos de los medicamentos comunes de quimioterapia son antraciclinas, taxanos, capecitabina, gemcitabina, eribulina, sin embargo para las mujeres tienen diagnosticado cáncer de mama triple negativo y una mutación BRCA cuyo cáncer ya no responde a los medicamentos comunes de quimioterapia, se pueden considerar otros medicamentos de quimioterapia, llamados medicamentos con platino (como el cisplatino o el carboplatino) o inhibidores de PARP dirigidos, olaparib (Lynparza) y talazoparib (Talzenna)” (párr. 4).

Al mismo tiempo la Sociedad Americana Contra el Cáncer (2019) con respecto al cáncer de mama triple negativo expone lo siguiente:

“El cáncer de seno triple negativo avanzado y que produce la proteína PD-L1 puede tratarse primero con el medicamento de inmunoterapia atezolizumab junto con Abraxane (paclitaxel ligado a albúmina). La proteína PD-L1 se encuentra en aproximadamente el 20% de TNBC. Este tipo de cáncer tiene menos opciones de tratamiento que otros tipos de cáncer de seno invasivo, esto se debe a que las células cancerosas no tienen los receptores de estrógeno o progesterona o suficiente cantidad de la proteína HER2 para hacer que la terapia hormonal o los medicamentos de terapia dirigida sean eficaces” (párr. 4).

Las estrategias de tratamiento actuales contra el cáncer de mama incluyen muchos agentes quimioterapéuticos, que de acuerdo con Zaharia & Gómez (2013), se componen de antraciclinas, taxanos, ixabepilona, y sales de platino, así como los agentes anti angiogénicos. Sin embargo, para el caso de los tumores asociados al cáncer de mama triple negativo, se presentan casos con mayores tasas de respuesta a una variedad de agentes de quimioterapia, a pesar de estar asociado con resultados más pobres en la supervivencia. Desde este punto de vista no es correcto que en estadios avanzados de la enfermedad se utilicen las tasas de respuesta a la quimioterapia como indicadores predictivos de supervivencia a la enfermedad.

De acuerdo con Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama de la Caja Costarricense del Seguro Social (2012) de acuerdo con el tipo y evolución del cáncer de mama así se resultan los tratamientos, de ahí de donde surgen algunas combinaciones de tratamiento estas se recomiendan, en mujeres con tumores con receptores hormonales HER2 positivos, el tratamiento de hormonoterapia exclusiva o después de la quimioterapia, ya que es efectivo en mejorar la sobrevida a 5 años.

Tabla 6: Combinaciones que no contienen Trastuzumab

Combinaciones en la LOM	Combinaciones que no están en la LOM
<ul style="list-style-type: none"> • FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida. • EC: epirubicina y ciclofosfamida. • E seguido de CMF: epirubicina seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. • CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. • FEC seguido de docetaxel. • TC: docetaxel y ciclofosfamida. 	<ul style="list-style-type: none"> • FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. • CAF: ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo. • AC: doxorubicina y ciclofosfamida. • AC seguido de paclitaxel. • TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida. • A seguido de CMF: doxorubicina seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. • AC con dosis intensificada seguido de paclitaxel. • A-T-C con dosis intensificada: doxorubicina seguido de paclitaxel y seguido de ciclofosfamida.

Nota: Caja Costarricense del Seguro Social (2012, p.96).

Tabla 7: Combinaciones que contienen Trastuzumab

Combinaciones en la LOM	Combinaciones que no están en la LOM
<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel y trastuzumab seguidos de FEC. • TCH: docetaxel, carboplatino, trastuzumab. • Combinaciones aprobadas de quimioterapia, como mínimo, 4 ciclos seguidos de trastuzumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • AC seguido de paclitaxel con trastuzumab. • AC seguido de docetaxel con trastuzumab.

Nota: Caja Costarricense de Seguro Social (2012, p.96).

Debido a que la terapia hormonal y los medicamentos utilizados para tratar el tipo de cáncer HER2 no son opciones de tratamiento para las mujeres con cáncer de seno triple negativo, se debe considerar lo mencionado por Zaharia & Gómez (2013) con respecto al uso de la quimioterapia en aquellos casos en los cuales el cáncer de mama se ha extendido a otras partes del cuerpo (etapa IV), existen otros tratamientos que se pueden considerar con mayor alcance y mejores pronósticos, estos incluyen inhibidores de la PARP, la quimioterapia con platino y los tratamientos con inmunoterapia.

Como expresa Meza (2018), con respecto a las generalidades, situación del cáncer de mama en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento al ser un cáncer que en ocasiones presenta dificultades para su correcto diagnóstico y a su agresividad y pronóstico negativo se están investigando otros fármacos dirigidos más específicos para el cáncer mamario triple negativo. Algunos de los resultados preliminares de estudios clínicos los consideran prometedores para los inhibidores de los puntos de control inmunitario (como anticuerpos monoclonales contra PDL-1 o PD-1) e inhibidores de los receptores androgénicos.

Las investigaciones en esta área cada vez avanzan más, la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel prolongó la supervivencia entre los pacientes con TNBC especialmente en los pacientes con PD-L1 positivo. Finalmente, el 8 de marzo de 2019, la FDA aprobó atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel como tratamiento en Inmunoterapia como tratamiento del cáncer de mama en primera línea del cáncer de mama triple negativo, PD-L1 positivo, no resecable, localmente avanzado o metastásico (Meza, 2018).

2.4 Quimioterapia

De acuerdo con la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2018) la quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas, esta a su vez actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células las mismas suelen crecer y dividirse más rápido que las células normales, la quimioterapia tiene mayor efecto en las

células cancerosas, los fármacos utilizados para la quimioterapia son fuertes y estos pueden dañar tanto a las células cancerosas como a las sanas de todos modos, generalmente, la quimioterapia se administra durante un tiempo específico, como por ejemplo, 6 meses o un año, algunos pacientes es posible que se prolongue más tiempo.

La quimioterapia tiene como objetivo la detención directa del crecimiento celular del tumor con el fin de dejar las células incapaces de duplicarse o iniciando artificialmente el proceso normal de apoptosis, la apoptosis es la que controla la cantidad de células en el organismo esto en cualquier momento dado y a su vez proporciona señales al organismo de cuando se necesitan nuevas células, cuando se presenta el cáncer en el organismo, las células tumorales pueden ser resistentes a la apoptosis o reproducirse más rápidamente que la cantidad de células que mueren, lo que provoca el crecimiento de un tumor (ASCO, 2018).

Los fármacos que son utilizados en la quimioterapia se pueden clasificar según la función que presente cada uno, para ello se puede mencionar la clasificación realizada por parte de (American Brain Tumor Association, 2014).

- Fármacos que evitan la división celular
- Fármacos que evitan el crecimiento del tumor (fármacos citostáticos)
- Fármacos dirigidos o biológicos
- Fármacos que llevan a la muerte celular (fármacos citotóxicos)

Estos fármacos quimioterapéuticos se utilizan para detener el proceso reproductivo, o para alterar el comportamiento de las células tumorales directamente.

De acuerdo con la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2018) los fármacos, las dosis y el cronograma de tratamiento van a depender de diversos factores entre los que se pueden mencionar el tipo de cáncer, tamaño del tumor, la ubicación en la que se encuentre además si se ha diseminado y si es así hacia dónde lo ha hecho, la edad, así como estado de salud general que se encuentre el paciente para lograr evaluar que tan bien puede afrontar ciertos

efectos secundarios con el tratamiento y se considera además todo tratamientos previos contra el cáncer.

2.4.1 Tipos de quimioterapia

La quimioterapia se puede clasificar según su aplicación. De acuerdo con (ASCO, 2018) esta puede ser neoadyuvante cuando es administrada antes de la cirugía o adyuvante cuando se administra después de la cirugía, la quimioterapia puede ser más eficaz cuando se utilizan combinaciones de medicamentos, razón por la cual los médicos oncólogos emplean diversas combinaciones de fármacos según sea el caso, aun así, no es posible indicar que una sola combinación sea evidentemente mejor que otra en cuanto a los resultados contra un tipo de cáncer específico.

2.4.2 Administración de la Quimioterapia

Para la administración de la quimioterapia se considera útiles diferentes vías de administración, esto dependería de la necesidad, así como es estado de cada paciente, dentro de estas se pueden mencionar, quimioterapia intravenosa (IV) muchos fármacos requieren una inyección directamente en una vena este tratamiento puede tardar de minutos a algunas horas, quimioterapia oral, en esta se puede administrar comprimidos, cápsula o líquido, lo que significa que el paciente puede recoger el medicamento en la farmacia y llevarlo a su hogar algunos de estos fármacos se administran diariamente y otros con menos frecuencia (ASCO, 2018).

Por otra parte, como parte de la administración de la quimioterapia, esta puede ser inyectada, esta inyección puede ser aplicada en un músculo, mientras que otros fármacos se inyectan debajo de la piel, así como también podría ser en el brazo, la pierna o inclusive el abdomen, o se puede administrar la quimioterapia en una arteria la cual va a ser transportada directamente a la parte de cuerpo que presenta cáncer. Esto se le denomina quimioterapia intra-arterial (ASCO, 2018).

Otra forma de administración de la quimioterapia es la inyección en el peritoneo o abdomen. Esta técnica se utiliza para algunos tipos de cáncer específicos, involucra por ejemplo al cáncer de ovario que a menudo se disemina al peritoneo. Por otra parte, se puede utilizar la quimioterapia tópica, a través de la cual se puede recibir algunas quimioterapias en forma de crema que se aplica sobre la piel. Con este fármaco el proceso es más simple, ya que el paciente obtiene el medicamento en la farmacia y se lo aplica en su hogar (ASCO, 2018).

2.4.3 Riesgo de la quimioterapia

Con respecto al riesgo del tratamiento del cáncer con quimioterapia Odalis, S. & Núñez, M. (2012) indican que en estos tratamientos los efectos secundarios dependen del tipo y de la dosis de los medicamentos suministrados, así como la duración de los mismos, ya que la quimioterapia actúa sobre las células activas, las cuales están se mantienen en constante crecimiento y a su vez en un proceso de replicación, el efecto de estos tratamientos sobre las células sanas genera posibles efectos secundarios entre los más comunes son: caída del cabello, cambios en las uñas, úlceras en la boca, pérdida del apetito o cambios en el peso, náuseas y vómito y algunos casos de diarrea.

Por otra parte la Sociedad Americana del Cáncer (2018) indica que la quimioterapia también puede afectar las células productoras de sangre de la médula ósea, esto puede entonces causar diferentes efectos adversos tales como: un aumento de la probabilidad de infecciones debido a que hay muy pocos glóbulos blancos, se puede dar la tendencia a presentar moretones o sangrados fácilmente, lo cual se genera debido a la presencia de una cantidad menor de plaquetas y por último el paciente puede presentar cansancio o mareos, debido a que hay muy pocos glóbulos rojos presentes en el organismo.

Se debe considerar los efectos secundarios de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama citados por Martínez & Castillo (2014), los cuales se detallan a continuación:

- Pérdida de pelo en la cabeza y el cuerpo
- Mayor riesgo de infecciones
- Problemas de sangrado
- Náusea, vómito y diarrea
- Infecciones
- Resfriados
- Debilidad, cansancio y fatiga
- Llagas en la boca
- Pérdida de apetito
- Adormecimiento en sus manos o pies
- Dificultad para concentrarse o problemas de memoria
- Problemas sexuales

Se debe considerar que, en la mayor parte de los casos, cuando los efectos secundarios son graves, el médico puede interrumpir el tratamiento por un tiempo o reducir la dosis. En casos extremos, se puede parar el tratamiento completamente o considerar otras opciones de tratamiento. Martínez & Castillo (2014) citan una serie de riesgos que el médico generalmente le debe detallar a los pacientes entre ellos detallan los siguientes:

- Existe el riesgo de dañar células sanas.
- Usted puede volverse estéril, lo que significa que no va a poder tener hijos.
- Si está recibiendo radioterapia y quimioterapia, puede tener más efectos secundarios.
- Puede que la quimioterapia no elimine completamente el cáncer.
- Efectos secundarios a largo plazo pueden incluir daño a otros órganos o desarrollar otro tipo de cáncer.
- El cáncer podría volver a aparecer.

Generalmente los efectos secundarios descritos por Martínez & Castillo (2014) van a desaparecer al terminar el tratamiento, al mismo tiempo, se pueden administrar medicamentos que ayudaran a prevenir o reducir las náuseas y los vómitos. También es posible que algunos de esto medicamentos genere mayores y más comunes efectos adversos que otros. Cabe mencionar que las mujeres más jóvenes, los cambios en los períodos menstruales son un efecto secundario común de la quimioterapia. La menopausia prematura (interrupción de los períodos menstruales) y la infertilidad (incapacidad para quedar embarazada) pueden ocurrir y ser permanentes.

2.4.4 Beneficios de quimioterapia

Con respecto a las características del cáncer antes mencionadas, Las células cancerosas crecen y se multiplican más rápidamente que las células normales, en ese sentido la quimioterapia como tratamiento contra esta enfermedad presenta una serie de beneficios, los cuales según Martínez (2018) se pueden describir como:

- Controlar el cáncer. Esto se hace al evitar que el cáncer se disemine, reduciendo el crecimiento del tumor y eliminando las células cancerosas que se puedan haber propagado a otras partes del cuerpo.
- Aliviar los síntomas del cáncer. Estos incluyen el dolor, y puede ayudar a las personas con cáncer a vivir con más comodidad, controlar el tamaño del tumor, evitar los problemas o los síntomas causados por la presión del tumor sobre los órganos adyacentes.
- Curar el cáncer.

Al igual que muchos tratamientos la quimioterapia se administra para eliminar las células cancerosas, pero también puede provocar efectos secundarios perjudiciales, en todo caso, le corresponde al paciente informarse con el medico sobre los riesgos y beneficios de cada uno de los tratamientos y hacer una elección informada sobre qué tipo de tratamiento se adapta mejor a cada situación en particular.

2.4.5 Fármacos usados en la quimioterapia

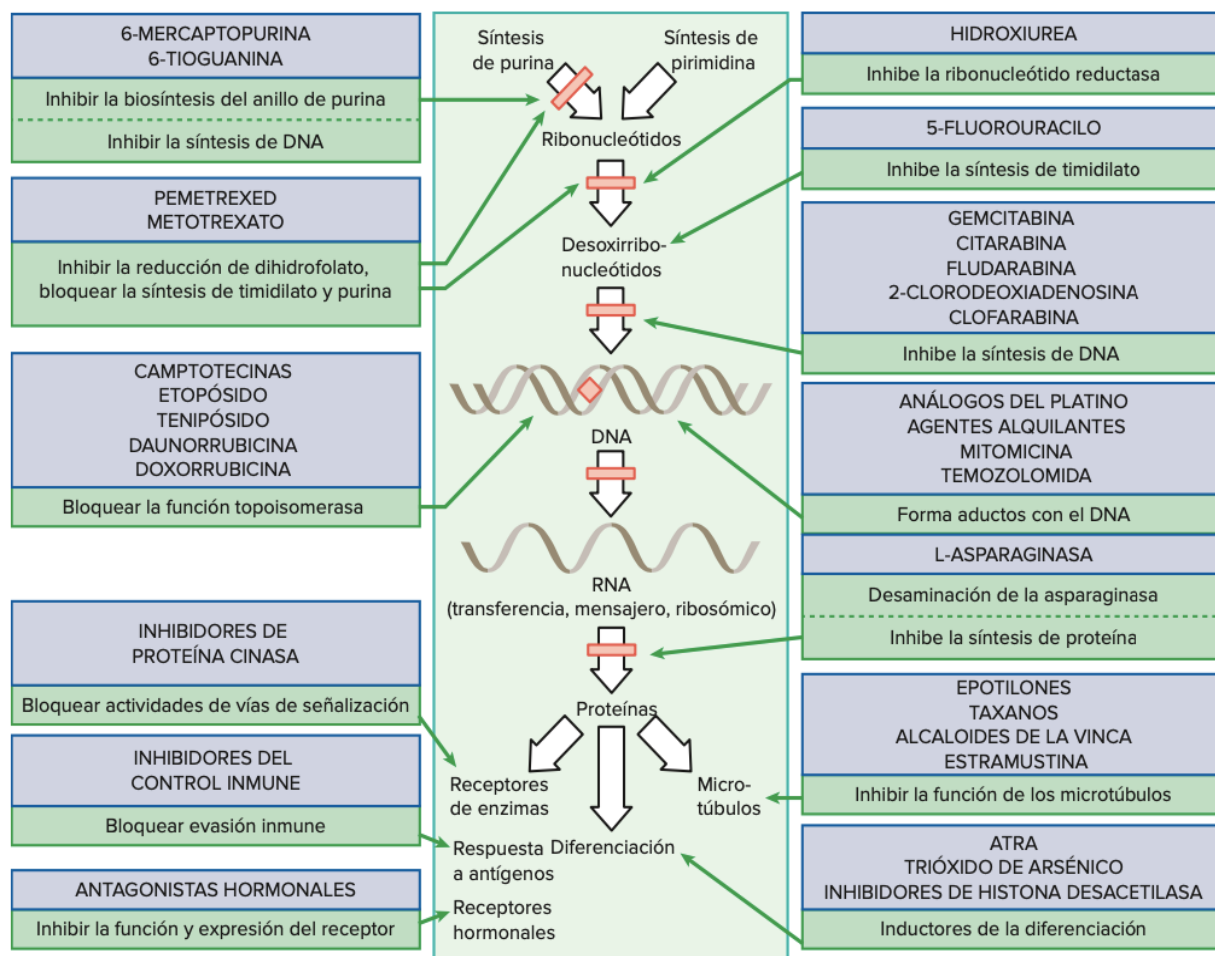
Existen muchos fármacos para la quimioterapia. Los cuales de acuerdo con Soriano (2019) pueden dividirse en 4 categorías principales:

- Los fármacos antimetabólicos detienen el crecimiento de las células cancerosas al evitar que se dividan en más células. Existen muchos modos de hacerlo, por lo que existen muchos tipos diferentes de estos fármacos.
- Los inhibidores hormonales se pueden usar para evitar que estas hormonas naturales ayuden al crecimiento del cáncer. Por ejemplo, el estrógeno, una hormona femenina, hace crecer algunos tipos de tumores en los senos. La testosterona, una hormona masculina, hace crecer algunos tipos de tumores en la próstata.
- Los esteroides, como la prednisona, se usan para tratar la leucemia, los linfomas y otros tipos de cáncer, o para tratar sus efectos secundarios.
- La terapia biológica es el nombre que se da a un grupo de medicamentos para el cáncer que ayudan al sistema inmunológico a combatir el cáncer. Este tipo de terapia puede ser inmunoterapia o terapia dirigida.

Se debe considerar que la quimioterapia se puede usar sola o en combinación con otros tratamientos, como cirugía o radiación. El tratamiento depende del tipo de cáncer, la ubicación y el grado de propagación. El medicamento puede darse en muchos cronogramas de tratamiento distintos: diario, semanal o mensual. Estos cronogramas de tratamiento se basan en la investigación sobre la efectividad, de las mismas, en función del tipo de cáncer (Soriano, 2019).

De acuerdo con La Sociedad Americana del Cáncer (2018) la quimioterapia puede ser administrar tanto antes como después de la cirugía, en esta se utiliza con frecuencia combinaciones de tres o más medicamentos, como parte de los fármacos utilizados como adyuvantes y neo adyuvantes se pueden mencionar los siguientes:

Figura N°18: Mecanismos y sitios de acción de algunos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer.



Nota: Govindan, R. & DeVita, V. T. (2009, p.2466).

Por otra parte, se presentan los fármacos para cáncer de seno en estado avanzado

- Taxanos como el paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere) y paclitaxel ligado a albúmina (Abraxane)
- Antraciclinas (daunorrubicina, doxorubicina liposomal y epirubicina)
- Agentes que contienen platino (cisplatino, carboplatino)

- Vinorelbina (Navelbine)
- Capecitabina (Xeloda)
- Gemcitabina (Gemzar)
- Ixabepilona (Ixempra)
- Eribulina (Halaven)

Según La Sociedad Americana del Cáncer (2018) para la elección entre indicar o no quimioterapia y así como el tipo a utilizar se deberá basar en las características de cada paciente y tumor en particular, es necesario 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 es ideal que el tratamiento pueda o deba iniciarse dentro de las 2 a 6 semanas de la cirugía, esto debido a que ya se ha logrado observar que su eficacia decrece pasadas las 12 semanas.

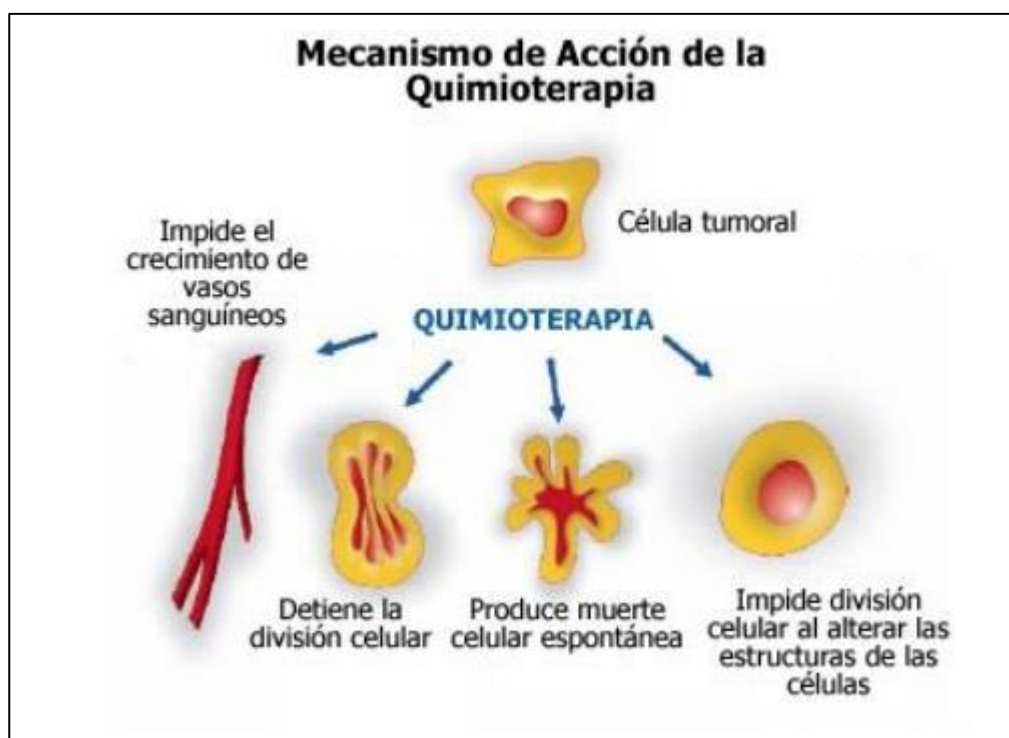
Según Soriano (2019) el uso de quimioterapia combinada ha sido revisado durante varios años, determinándose que se asocia con reducción en la recurrencia y mortalidad de esa patología. En dichos estudios también se han evaluado las distintas respuestas a la quimioterapia adyuvante entre tumores con y sin expresión de receptores hormonales, donde se observa que aquellos que no expresan dichos receptores presentan mayor tasa de respuesta inicial al tratamiento y por ende mayores probabilidades de recuperación.

Aunque las combinaciones de medicamentos a menudo se emplean para tratar el cáncer de seno en etapa temprana, en etapas avanzadas del cáncer se trata más a menudo con medicamentos individuales. Aun así, algunas combinaciones, como paclitaxel y gemcitabina, son comúnmente usadas para tratar el cáncer de seno avanzado. Para los tipos de cáncer tipo HER2 positivo, uno o más medicamentos que tienen como blanco a la proteína HER2 se pueden administrar con quimioterapia (Soriano, 2019).

2.4.6 Mecanismo de acción

Los medicamentos que se utilizan en quimioterapia atacan a las células en diferentes fases del ciclo celular. Las células cancerosas suelen formar nuevas células con mayor rapidez, lo cual permite a los medicamentos de quimioterapia atacarlas con más facilidad. Sin embargo, cabe mencionar que los medicamentos de quimioterapia no pueden diferenciar entre las células sanas y las células cancerosas lo que significa que las células normales son afectadas junto con las células cancerosas, y esto causa efectos secundarios para los pacientes.

Figura N°19: Mecanismo de la Quimioterapia



Nota: Asociación Española contra el Cáncer, 2011.

Los regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas (doxorubicina o epirubicina) o taxanos (paclitaxel o docetaxel) tienen tasas de respuesta mayores, basados en revisiones. Las antraciclinas por su parte son utilizadas ya que mejoran las tasas de respuesta del tumor comparados con otros regímenes de quimioterapia, pero tienen mayor toxicidad y ninguna diferencia en las tasas de supervivencia, generalmente son más utilizadas para la enfermedad sintomática rápidamente progresiva (Binasss, 2012).

Por otra parte, los regímenes que contienen taxanos mejoran la supervivencia general, el tiempo para progresión y la respuesta general en mujeres con cáncer de mama metastásico comparado con otros regímenes de quimioterapia. Con respecto a los medicamentos de quimioterapia más utilizados, en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo se encuentran se pueden mencionar los siguientes los cuales son los más utilizados específicamente para ese tipo de cáncer.

- Taxanos como el Paclitaxel “Taxol”

De acuerdo con Drug Information (2020) puede reducir la capacidad de la médula ósea para producir las células sanguíneas que el cuerpo necesita. Si el recuento de células sanguíneas es muy bajo, esto puede provocar problemas de sangrado, infecciones o anemia. Este medicamento no debe administrarse a personas con recuentos bajos de glóbulos blancos, este fármaco rara vez ha producido efectos secundarios, alérgicos muy graves o mortales y generalmente se administra con otros medicamentos para ayudar a evitar efectos adversos.

- Antraciclinas (daunorrubicina, doxorubicina, liposomal pegilada y epirubicina)

Como afirma el Cieza (2015) de acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer, este tipo de fármacos corresponden a un antibiótico que proviene de ciertas bacterias Streptomyces. Las

antraciclina se usan para tratar muchos tipos de cáncer, estas dañan el ADN de las células cancerosas, provocándoles la muerte, dentro de este grupo se encuentran la daunorrubicina, la doxorubicina y la epirubicina, las cuales son tipos de quimioterapia que se encargan de disminuir o detener el crecimiento celular, y su uso varía dependiendo del tipo de cáncer (leucemia, linfoma, tumor) y dependiendo del estadio en el que se encuentre el paciente.

2.4.7 Vía de administración

De acuerdo con Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2019) por lo general, los medicamentos de quimioterapia para el cáncer de seno se administran en una (vía intravenosa o IV), como una inyección durante unos minutos o como infusión durante más tiempo. El tratamiento se puede hacer en un consultorio médico, en un centro de infusión, o en un hospital e incluso dependiendo del tratamiento puede ser aplicado en el hogar del paciente.

Por otra parte, los medicamentos por vía intravenosa se pueden administrar a lo largo de algunos minutos, horas o días. Existen bombas portátiles disponibles para tratamientos intravenosos con quimioterapia. Se debe considerar que la bomba garantiza la administración de la dosis indicada durante el período de tiempo correcto. Se dan casos en los que el médico puede brindar algunos medicamentos en el consultorio, para que el paciente los lleve a casa, tal es el caso de la bomba en la cintura (riñonera) con la cual se administra el tratamiento durante un número de horas concreto o un par de días (ASCO, 2019).

Según (ASCO, 2019) “a menudo, es necesario un intravenoso ligeramente más grande, y más resistente, en el sistema venoso para administrar la quimioterapia. Estos se conocen como catéteres venosos centrales (CVC) que también se denominan dispositivos de acceso venoso central o líneas centrales. Se utilizan para administrar medicamentos, productos sanguíneos,

nutrientes o fluidos directamente en la sangre. Estos catéteres también pueden usarse para la extracción de sangre que se utilizará para realizar pruebas” (párr. 9).

Con respecto a estas vías de administración, existen muchos tipos diferentes de catéteres venosos centrales, los tipos más comunes son la vía central de acceso y la línea PICC. En las pacientes de cáncer de seno, la línea central se coloca generalmente en el lado opuesto de la axila donde se realizó la cirugía del cáncer de seno. Según Martínez (2018) el tipo de fármaco que se vaya a administrar va a determinar la vía se va a utilizar. Existen fármacos que pueden resultar irritantes y pueden llegar a dañar las paredes de la vena por la que se administran, especialmente, si ésta es de pequeño calibre. Del mismo modo, puede resultar necesario administrar múltiples fármacos al mismo tiempo, lo que supone volúmenes de infusión mayores.

También se puede considerar el uso de la vía oral en este caso el medicamento se administra por medio de la boca, en forma ya sea de comprimido o en forma de sobres. Cabe recalcar que no todos los fármacos pueden administrarse de esta manera; solo se pueden utilizar aquellos que se absorben en el estómago o en el intestino. En este caso solamente es necesario ir al hospital para controles periódicos; no se tiene que pasar por el internamiento. Son cada vez más usados porque se han empleado más fármacos; en este caso están los citotóxicos, que se absorben en el tubo digestivo (Asociación Española contra el Cáncer, 2011).

La quimioterapia se administra mediante ciclos, entre los cuales se establece un periodo de descanso para permitir que el paciente se recupere de los efectos secundarios de los medicamentos. De acuerdo con (ASCO, 2019) los ciclos de tratamiento duran entre 2 y 3 semanas. El plan varía en función de los medicamentos que se utilicen, existen algunos medicamentos de quimioterapia que se administran solamente el primer día del ciclo. Otros

medicamentos se administran por varios días consecutivos, o una vez por semana, para luego completado el ciclo volver a comenzar.

La quimioterapia adyuvante y neoadyuvante a menudo se administra por un total de 3 a 6 meses dependiendo de los medicamentos que se utilicen y el tipo de cáncer a tratar. Según ASCO (2019), “La duración del tratamiento del cáncer de seno avanzado puede tomar más tiempo dependiendo de cuán bien esté surtiendo efecto y qué efectos secundarios que presente. El tipo de fármaco que se vaya a administrar”.

2.5 Inmunoterapia

De acuerdo con Sagrario & Bernejo (2011) la inmunoterapia es un conjunto de técnicas terapéuticas y su objetivo es realizar modificaciones en el sistema inmune.

“para ello puede utilizar citoquinas, vacunas, terapias celulares y humorales. Para este tipo de terapia los antígenos que se encuentran presentes en las células tumorales se pueden clasificar en: Antígenos asociados a tumores (AAT) están presentes, con una expresión muy baja en las células normales, pero altamente expresados en las células tumorales. Antígenos específicos de tumores y los neo antígenos (antígenos comunes que han sufrido una mutación no sinónima) son reconocidos directamente por el sistema inmune y por ello las técnicas de inmunoterapia actúan más eficazmente sobre ellos” (p. 220).

Al mismo tiempo Sagrario & Bernejo (2011) describen la inmunoterapia como un tratamiento que se basa en el concepto de que las células inmunitarias o los anticuerpos que pueden reconocer y destruir las células del cáncer se pueden producir en el laboratorio y luego administrar a los pacientes para tratar el cáncer. “Cuando la inmunoterapia se usa en el tratamiento del cáncer, suele administrarse en combinación con quimioterapia u otros tratamientos para el cáncer. Se puede usar como terapia de mantenimiento luego de la quimioterapia de combinación y, en algunas circunstancias, se usa como monoterapia” (p. 254).

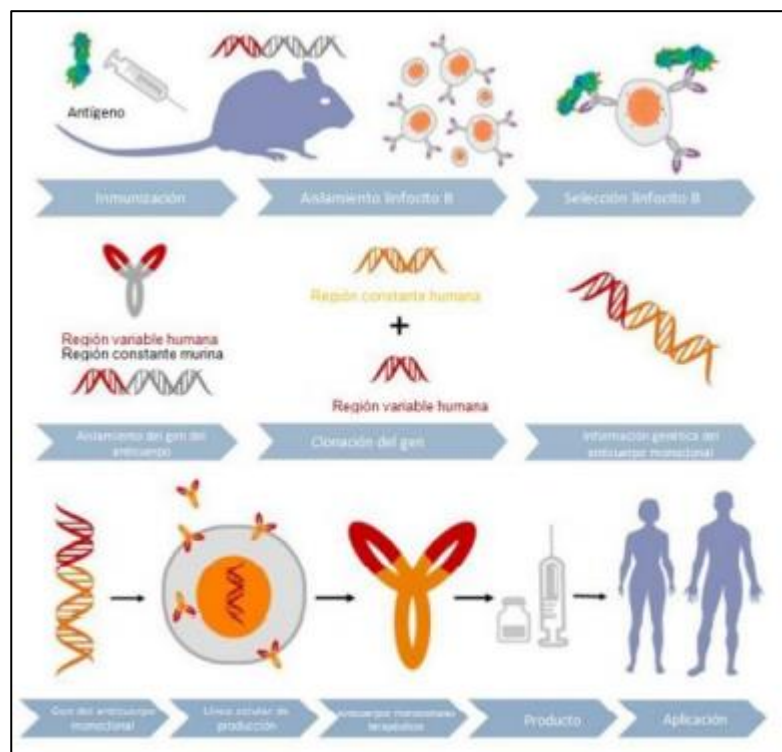
2.5.1 Tipos de inmunoterapia

De acuerdo con la Revista Leukemia y Lymphoma Society (2015) en su artículo “Información sobre la inmunoterapia “Los tipos de inmunoterapia incluyen los anticuerpos monoclonales, las vacunas para el cáncer, la radio inmunoterapia, la infusión de linfocitos del donante, y la terapia con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, por sus siglas en inglés). La inmunoterapia se usa para tratar el cáncer, generalmente esta se administra en combinación con otros tipos de tratamiento para el cáncer, en otros casos tal vez se use como terapia de mantenimiento luego de la quimioterapia de combinación o se utiliza como monoterapia en algunos casos un ejemplo es en el tratamiento de personas con cáncer de la sangre.

La terapia con anticuerpos monoclonales estas son inmunoglobulinas (proteínas que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones) las mismas son producidas en el laboratorio y se utilizan para dirigirse directamente a las células del cáncer y atacarlas, además se encargan de distribuir toxinas (medicamentos anticancerosos o radiación) que actúen directamente a las células del cáncer, causando menos daño a las células sanas. En algunos casos esta terapia con anticuerpos monoclonales a veces se llama inmunoterapia pasiva, lo que significa que no estimula directamente al sistema inmunitario de un paciente para que responda a una enfermedad.

El medicamento usado en la terapia con anticuerpos monoclonales ataca un objetivo o un marcador específico en la superficie de una célula del cáncer. La terapia con anticuerpos monoclonales también se llama terapia dirigida porque se dirige a un solo objetivo en la célula del cáncer. El anticuerpo monoclonal se une al receptor de la célula y, al hacerlo, bloquea o interfiere con la actividad de la célula del cáncer. Se usan las letras CD (“cúmulo de diferenciación”) y un número para referirse al objetivo del anticuerpo en la superficie celular. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan) se dirige al CD20 en los linfocitos B. El anticuerpo monoclonal alemtuzumab (Campath) se dirige al CD52, que se encuentra en los linfocitos T y B, las células citolíticas naturales y los monocitos.

Figura N°20: Proceso de Anticuerpos Monoclonales



Nota: Aguillón, J. (2013, p.38).

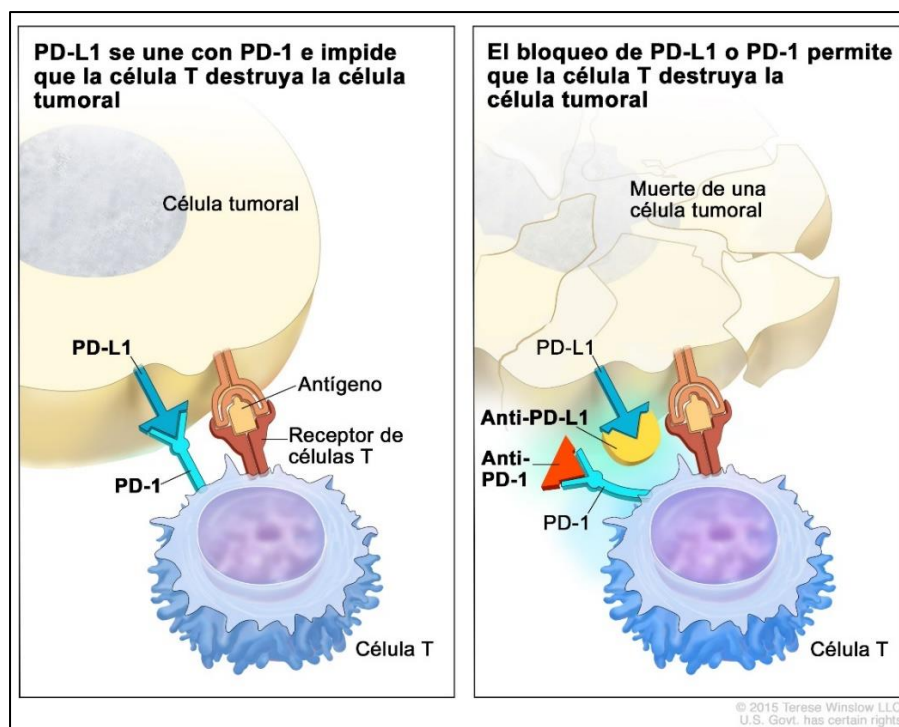
Otro tipo de inmunoterapia según la Sociedad Americana del Cáncer son los anticuerpos que inhiben los puntos de control del sistema inmunitario, para comprender su funcionamiento cabe mencionar que el cuerpo tiene una serie compleja de puntos de control en el sistema inmunitario y su función es controlarlo, estos puntos de control provocan una respuesta inmunitaria y otros la inhiben esa respuesta, los inhibidores de puntos de control que se utilizan para tratar el cáncer no funcionan en absoluto directamente en el tumor si no que estos remueven los frenos de una respuesta inmune que ha comenzado, pero, que aún no ha estado trabajando completamente.

Los anticuerpos monoclonales que tienen como blanco a la PD-1 o la PD-L1 pueden bloquear esta unión y aumentar la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Estos

medicamentos han mostrado resultados alentadores en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. La expresión de la proteína PD-L1 se detecta en un 20% -30% de pacientes con cáncer de mama, especialmente en TNBC, mientras que la expresión de ARNm de PD-L1 se detecta en subconjuntos sustancialmente más grandes de tumores de mama. Algunas células cancerosas tienen grandes cantidades de PD-L1, lo que les ayuda a evitar un ataque inmune.

Los Inhibidores de puntos de control dirigidos a PD-1 o PD-11. La PD-1 es una proteína de los puntos de control inmunitarios esta se encuentra en las células T del sistema inmune. Normalmente actúa como un tipo de interruptor que ayuda a evitar que las células T ataquen a otras células en el organismo cuando se une a la PD-L1, esta es una proteína en algunas células normales (y cancerosas). cuando la PD-1 se une a la PD-L1, generalmente lo que hace es indicarle a la célula T que no intervenga con la otra célula.

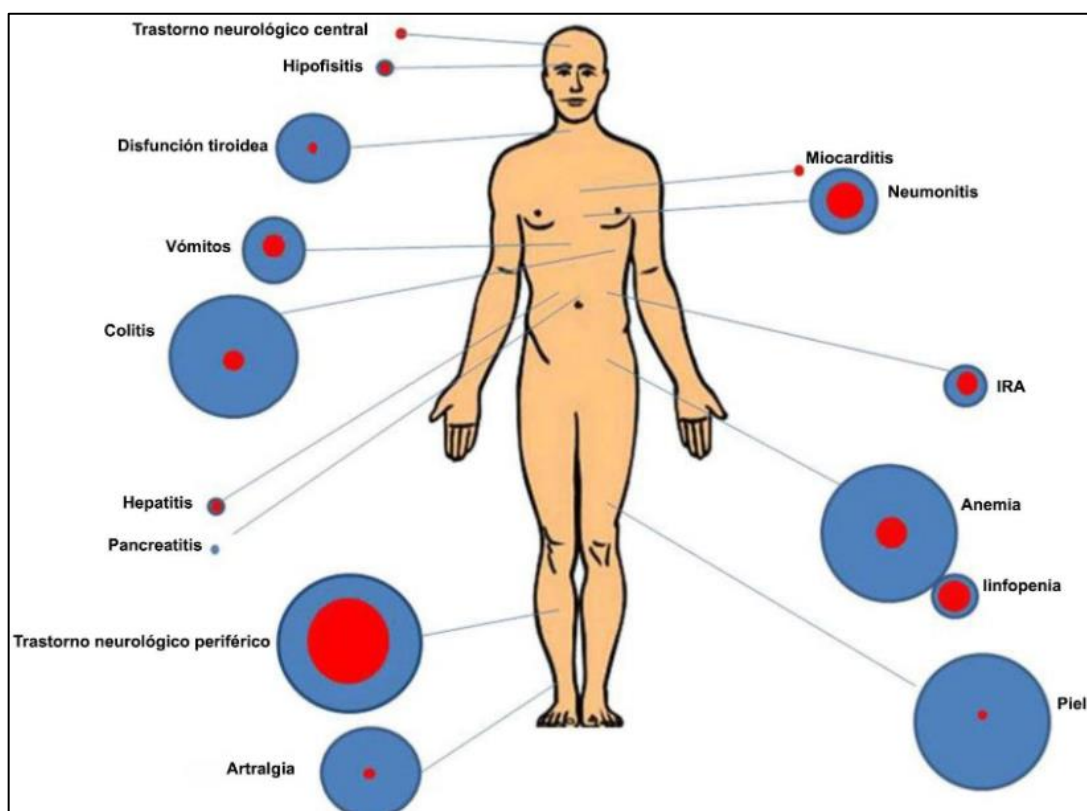
Figura N°21: Mecanismo de inhibidores de puntos de control.



Nota: Rodriguez (2019, p.56).

Inhibidores de la PD-1: Estos medicamentos han demostrado ser útiles en el tratamiento de varios tipos de cáncer, y se están agregando nuevos tipos de cáncer a medida que más estudios muestran que son eficaces se administran por vía intravenosa. Algunos ejemplos de medicamentos que tienen como blanco a la PD-1 son: Pembrolizumab (Keytruda), Nivolumab (Opdivo) y Cemiplimab (Libtayo). Inhibidores de la PD-L1: Estos medicamentos han demostrado ser útiles en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, y se están estudiando para saber si se pueden usar contra otros tipos de cáncer, algunos ejemplos de medicamentos que tienen como blanco a la PD-L1 son: Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio) y Durvalumab (Imfinzi).

Figura N°22: Inhibidores de puntos de control



Nota: MedicinePlus, 2018.

Los inhibidores de puntos de control PD-1/PD-L1 a los que se dirige el tratamiento pueden afectar varias partes del organismo. Con respecto al tamaño del círculo presentado en el grafico anterior, se detalla la incidencia de los efectos secundarios para el organismo del paciente; el color azul es el efecto secundario y el color rojo representa la toxicidad grave para la salud del paciente. Es importante destacar, si los efectos secundarios son graves, el médico podría pausar la administración del inhibidor durante un período de tiempo para permitir que el cuerpo se recupere. Los efectos secundarios menos graves a menudo pueden aliviarse con otros medicamentos.

2.5.2 Efectos adversos de la inmunoterapia

La inmunoterapia pesar de ser una terapia selectiva puede presentar efectos secundarios, en los que se pueden mencionar como fiebre y escalofríos, cansancio, dolor de cabeza y náuseas estas son las reacciones que se informan con más frecuencia en pacientes que les administra el tratamiento. Por otra parte, se presentan efectos secundarios que son menos comunes, pero más graves, entre ellos se incluyen falta de aliento, disminución de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho y conteos bajos de células sanguíneas.

2.5.3 Beneficios de inmunoterapia

La inmunoterapia ejerce su acción antitumoral estimulando la respuesta inmunológica de los pacientes frente al cáncer, a diferencia de los tratamientos clásicos, que atacan directamente al tumor. Esto implica una serie de ventajas y características de esta novedosa estrategia. Su principal ventaja es su capacidad de controlar el tumor durante periodos muy largos de tiempo en un determinado porcentaje de pacientes, que varía según el tipo de cáncer. En algunos pacientes con tumores que antes se consideraban incurables, en este momento se están consiguiendo supervivencias significativas para los pacientes.

La inmunoterapia presenta ventajas para los pacientes, las principales de estas son general una memoria inmunológica lo que indica que sistema inmunitario será capaz de volver a activarse en posteriores ocasiones reconociendo y luchando contra el tumor, especificidad ya que el tratamiento sólo actúa sobre las células tumorales además a medida que avanzamos con el tratamiento, la respuesta inmunológica hacia el tumor va aumentando progresivamente hasta alcanzar una respuesta constante por otra parte la inmunoterapia de combinación es una de las estrategias más empleadas para aumentar la eficacia antitumoral.

2.5.4 Fármacos usados en la inmunoterapia.

De acuerdo con castañedos et al (2014) dentro de los fármacos utilizados en la inmunoterapia se encuentran los Anticuerpos Monoclonales estos son proteínas de elevado peso molecular. Son producidos por un único clon de células B. Se denominan mediante el sufijo -mAb (monoclonal antibody). Este grupo de fármacos actúan específicamente sobre antígenos presentes en células tumorales, disminuyendo así la exposición de las células normales y consiguiendo una menor toxicidad. Entre los más utilizados se encuentran

Tabla 8: Anticuerpos Monoclonales

Blanco Terapéutico	Nombre	Indicación	Referencias
EGFR	Cetuximab	Colon, cabeza y cuello, pulmón.	(1)
	Panitumumab	Colon	(8)
	Nimotuzumab	Cabeza y cuello, glioma, nasofaríngeo	(9)
HER2	Trastuzumab	Mama, gástrico, unión gastroesofágica	(4)
	Pertuzumab	Mama	(10)
	Trastuzumab-DM1*	Mama	(11)
VEGF CTLA-4	Bevacizumab	Colon, ovario, pulmón	(12)
	Ipilimumab	Melanoma	(13)
	Tremelimumab*	Melanoma, colon y recto, hepatocelular, riñón	(14)

Nota: Castañedos et al., (2014 p. 12).

Rituximab: se une específicamente al antígeno de membrana CD 20 (expresado en más del 95% de los linfomas no Hodgkin de células B). Está indicado en el Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Trastuzumab: este anticuerpo monoclonal está dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), sobre expresado en algunos tumores. Está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico que sobre expresa HER2, y en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico HER2 +.

Pertuzumab: dirigido específicamente contra el HER2. Autorizado recientemente (marzo 2013) para el cáncer de mama metastásico HER2 + en combinación con trastuzumab y quimioterapia. A diferencia del trastuzumab, no requiere sobreexpresión de HER2 para ejercer su acción.

Cetuximab: actúa a nivel del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Está indicado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor EGFR, con gen KRAS de tipo nativo, y en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

Bevacizumab: dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es un fármaco anti angiogénico. Indicado en: carcinoma metastásico de colon y recto, en cáncer de células renales (CCR) metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer avanzado de ovario.

Según ASCO (2019) los cánceres de seno triple negativos no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona tampoco producen exceso de proteína HER2. Debido a que las células cancerosas carecen de estas proteínas, las opciones de tratamiento para el cáncer de seno triple negativo son limitadas debido a que la terapia hormonal y los medicamentos HER2 no son opciones para las mujeres con cáncer de seno triple negativo, la quimioterapia es la principal opción de tratamiento sistémico. Para las mujeres tienen cáncer de seno triple negativo y una mutación BRCA cuyo cáncer ya no responde a los medicamentos comunes de quimioterapia se puede considerar el uso de inmunoterapia como adyuvante. Para el cáncer de seno triple negativo que se ha propagado (metástasis) a otra parte del cuerpo después de que se hayan probado al menos otros dos tratamientos, el conjugado de anticuerpo y medicamento atezolizumab y pembrolizumab podría ser una opción.

De acuerdo con información extraída de Drug Information (2020) Atezolizumab: Es un agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal anti-PD-L1, su mecanismo de acción se basa en el ligando 1 del receptor de muerte celular programada denominado PD-L1 puede expresarse en las células tumorales y/o células inmunes infiltrantes de tumor y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B. que se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígenos suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

El atezolizumab está indicado para Cáncer de mama (triple negativo), localmente avanzado o metastásico, con dosis para adulto IV: 840 mg los días 1 y 15 cada 4 semanas (en combinación con paclitaxel [unido a proteínas]) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; El paclitaxel (unido a proteínas) o el atezolizumab se pueden suspender por toxicidad independientemente uno del otro (Schmid, 2020).

De acuerdo con información extraída de Drug Information (2020) el Pembrolizumab, es un agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal anti-PD-1, inhibidor del punto de control inmunológico; su mecanismo de acción se basa en la unión de los ligandos PD-L1 y PD-L2 al receptor PD-1 que se encuentra en las células T, inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas, el Pembrolizumab se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. La liberación de inhibición mediada por PD-1 induce la respuesta inmune, incluyendo la respuesta inmune anti-tumor.

La dosificación para adulto indicada en el Cáncer de mama, triple negativo, estadio temprano IV: Terapia neoadyuvante: 200 mg una vez cada 3 semanas (en combinación con paclitaxel y carboplatino) durante 4 ciclos (primer tratamiento neoadyuvante), seguido de 200 mg una vez cada 3 semanas (en combinación con ciclofosfamida y doxorubicina o epirrubicina) durante 4 ciclos (segundo tratamiento neoadyuvante). Los pacientes se sometieron a cirugía definitiva de 3 a 6 semanas después del último ciclo de la fase neoadyuvante y como terapia adyuvante: 200 mg una vez cada 3 semanas (en combinación con radioterapia) hasta por 9 ciclos (Schmidt 2020).

La Farmacocinética del Pembrolizumab, con información extraída de Drug Information (2020) la Distribución: Volumen de 6 L presenta además una vida media de eliminación de 22 días respectivamente y para la excreción renal el aclaramiento para primera dosis: 252 ml / día; y en estado estacionario: 195 ml / día.

2.5.5 Vía de administración

Las terapias con anticuerpos monoclonales suelen administrarse a las personas en centros para pacientes ambulatorios. El medicamento se infunde mediante una aguja colocada en una vena infusión intravenosa IV del brazo del paciente. Puede que el médico recete medicamentos antes de cada infusión para reducir ciertos efectos secundarios. Además, el médico hará pruebas de sangre periódicas para determinar si hay otros efectos secundarios y mantener en vigilancia la evolución y estado de salud del paciente.

CAPÍTULO II

I: MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presentarán los aspectos metodológicos para desarrollar el tema de investigación, se describirá el tipo y el diseño de la investigación, así como las fuentes para la recolección de información que se considera relevante.

Enfoque de la Investigación

El enfoque de esta investigación es cualitativo, ya que se basa en una lógica y proceso inductivo, en donde se explora y describe el tema, para luego generar perspectivas teóricas, yendo de lo general a lo específico, al mismo tiempo se centra en comprender los fenómenos estudiados, y en explicarlos desde la perspectiva de los participantes en un ambiente natural y en relación con su contexto. Desde este punto de vista, el investigador plantea un problema, pero no sigue un proceso definido de manera previa, sino que observa los hechos relevantes y durante el proceso de investigación, desarrolla una teoría con el fin de presentar el resultado de sus observaciones (Hernández, Fernández & Baptista 2014).

Desde el punto de vista del enfoque cualitativo y considerando las características del proceso de investigación propuestas por (Hernández, et al., 2014), una investigación nace cuando se necesita entender desde diversos puntos de vista un objeto de estudio, se considera de carácter expansivo, ya que está orientado a entender conceptos relevantes de acuerdo con la evolución, ya no están direccionados desde el inicio. Al darse una revisión exhaustiva de la literatura relacionada con la eficacia clínica de las terapias utilizadas contra el cáncer de mama, se pretende comprender el fenómeno y responder al planteamiento a través del estudio del fenómeno en todas las dimensiones, internas y externas.

Diseño de la Investigación

De acuerdo con (Hernández, et al., 2014) el diseño descriptivo de la investigación busca detallar las propiedades, características y cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. A través de la investigación se pretende mostrar de manera detallada los diferentes factores que inciden en la eficacia clínica de la quimioterapia y la inmunoterapia, y al mismo tiempo analizar las ventajas y limitaciones de ambos tratamientos en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo con el fin de determinar cuál de estos proporciona mayores beneficios para los pacientes, con menores limitaciones y efectos adversos.

La investigación se realiza además bajo un diseño trasversal, en vista de que utiliza datos recientes y resultados de estudios preclínicos sobre los cuales se realizan comparaciones. La investigación se basa en un periodo de tiempo delimitado, y realiza la exclusión de la información que no se encuentre dentro del periodo establecido. Este estudio no busca describir, sino comparar los tratamientos novedosos respecto al uso de dos terapias contra el cáncer de mama triple negativo, como lo son la quimioterapia e inmunoterapia y así generar comparaciones que permitan establecer conclusiones desde el punto de vista de la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Criterios de Inclusión y Exclusión

En los criterios de inclusión para la revisión bibliográfica, se considera la información obtenida a través de libros, artículos y en diferentes bases de datos. Se utilizó el acceso de la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas, para consultar las bases como MedicLatina, Medline, PubMed, y SciELO, por otra parte, se consultaron publicaciones y revistas médicas de la biblioteca virtual de la Universidad de Costa Rica en idioma español y se solicitaron artículos científicos a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la Caja Costarricense de Seguro Social (BINASSS). Se incluye toda la información emitida entre los períodos 2010 y 2020.

Se excluye toda la información que no se encuentra dentro del rango de fechas antes mencionado, los documentos que no tenían respaldo científico para la investigación, los artículos incompletos que no contaban con resumen, metodología definida, ni resultados contundentes. También fueron excluidos los artículos, libros, revistas y otros documentos que fueron redactados en idiomas distintos al inglés y al español.

Tabla 9: Fuentes de Información

Nombre del artículo	Autor y año	País
Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento	Zaharia, M. & Gómez, H. (2013)	Perú
Immunotherapy in triple-negative breast cancer	Katz, H. & Alsharedi, M (2018)	Suiza
Time trends in the use of adjuvant chemotherapy (CTX) and outcomes in women with T1N0 breast cancer (BC) in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN).	Ottesen, L. Hughes, M. Mamet, R. Burstein, H. Edge, S. & Theriault, R (2013).	USA
Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria	Acevedo, F., Camus, M., Vial, C., Panay, S., Abarca, M., Domínguez, F., & Sánchez, C. (2015).	Chile
Progresos en la quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama	Anampa, J., Makower, D. & Sparano, JA (2015)	USA
IMpassion130: updated overall	Schmid, P., Adams, S., Rugo,	Londres, Reino Unido

survival (OS) from a global, randomized, double - blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC).	H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., & Husain, A. (2020).	
Inmunoterapia como tratamiento del cáncer de mama	Nagore. A. (2019)	España
Quimioterapia para el cáncer de mama avanzado triple negativo. Revisiones del cáncer	Antón, F. M., Ruda, C. A. R., Ospina, G. M., Madrid, V. A. P., & Sáenz, J. Á. G. (2015)	España
New immunotherapy strategies in breast cancer	Yu, L. Y., Tang, J., Zhang, C. M., Zeng, W. J., Yan, H., Li, M. P., & Chen, X. P. (2017)	China
Nuevos fármacos, nuevos efectos secundarios: complicaciones de inmunoterapia del cáncer. Instituto Nacional del Cáncer.	Rodríguez, A (2019)	USA
Breast disorders. Current diagnosis and treatment Surgery	Giuliano, A. E., & Hurvits, S. A. (2010).	USA
Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Revista médica	Reyes, S. J., González, K. B., Rodríguez, C., Navarrete-Muñoz, C., Salazar, A. P., Villagra, A., ... & Hepp, M. I. (2020)	Chile
The Lancet Oncology	Schmid P, Rugo HS, Adams S,	Londres, Reino Unido

“Atezolizumab más nab-paclitaxel como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama irreseccable, localmente avanzado o metastásico triple negativo”	Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. (2020)	
Cáncer de mama triple negativo: generalidades, situación en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica	Meza, A. S., Arias, B. S., Quesada, A. G. S., Fernández, S. V., & Román, J. J. M. (2019)	Costa Rica
Mujeres con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapéuticos: síntomas depresivos y adhesión al tratamiento	Souza, B. F. D., Moraes, J. A. D., Inocenti, A., Santos, M. A. D., Silva, A. E. B. D. C., & Miaso, A. I. (2014)	Brasil
Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. Nutrición hospitalaria	Alonso Castellanos, S., Soto Célix, M., Alonso Galarreta, J, Riego Valledor, A. D., & Miján de la Torre, A. (2014)	España
Anemia en pacientes con cáncer expuestos a quimioterapia	Céspedes, M. León, Y. Vinent, A & Agüero, R. (2016)	Cuba
Los efectos secundarios más frecuentes de la inmunoterapia son reacciones de la piel	Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2019	USA
Respuesta al tratamiento del Atezolizumab neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado	Martínez, L. & Castillo, A. (2014)	Ecuador

PD-L1 como factor predictivo de respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado.	García, E. (2019)	México
--	-------------------	--------

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 10: Unidad De Análisis

Objetivo Específico	Unidad de análisis	Definición Conceptual	Instrumento
Determinar la eficacia y seguridad de la quimioterapia e inmunoterapia, en pacientes con cáncer de mama de triple negativo, para reconocer que tratamiento presenta mejores resultados.	Eficacia y seguridad	Eficacia; se define como la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera (Real Academia Española, 2019). La seguridad farmacológica se refiere a la capacidad de producir un fármaco y que este no genere peligroso cuando se administra en seres humanos (Elaboración propia, 2019).	Revisión de artículos científicos.
Comparar la quimioterapia versus la inmunoterapia en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama triple negativo, para definir cuál terapia es más adecuada.	Quimioterapia e Inmunoterapia	Quimioterapia es un tratamiento con medicamentos, para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o impidiendo su multiplicación, por otra parte. Inmunoterapia es una terapia en la cual se usan sustancias para estimular o inhibir el sistema	Revisión de artículos científicos.

		inmunitario, y de esta manera ayudar al cuerpo humano a combatir el cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, 2012).	
Identificar los riesgos y beneficios que presenta el uso de la quimioterapia e inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo, para demostrar cual alternativa contribuye en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.	Riesgos y beneficios	El riesgo se define como Lugar, paso, obstáculo o situación en que aumenta la inminencia del daño (Real Academia Española, 2019). Los beneficios son todas aquellas acciones o situaciones positivas para la salud de los pacientes, surgidas a raíz de un tratamiento aplicado (Elaboración propia,2020).	Revisión de artículos científicos.

Fuente: Elaboración propia, 2020

Recolección y Análisis de Datos

Para el objetivo uno, la variable que se pretende estudiar es la eficacia y seguridad, la cual se pretende abordar mediante la recolección de información en distintos artículos científicos, revistas, noticias, ensayos clínicos y tesis, con el fin de obtener información acerca del uso del uso de las terapias en pacientes con cáncer de mama de triple negativo. Con respecto al objetivo número dos se desea obtener información necesaria acerca de la quimioterapia e inmunoterapia en artículos científicos, revistas, ensayos clínicos y tesis, con el objetivo de determinar que terapia es la más adecuada para pacientes con cáncer de mama triple negativo. Por último, para el caso del objetivo número tres, la variable a analizar son los riesgos y beneficios de la quimioterapia e inmunoterapia, por ende, se requiere obtener información de artículos científicos, revistas, ensayos clínicos y tesis, con el objetivo de demostrar que alternativa contribuye de una mejor forma en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS

En el presente capítulo se expondrá el análisis de resultados, los cuales son obtenidos a partir de los artículos encontrados, en relación a los objetivos que se plantearon en esta investigación, los mismos van a tener relación con la eficacia y seguridad de la quimioterapia e inmunoterapia, en pacientes con cáncer de mama de triple negativo así como también realizar la comparación de la quimioterapia versus la inmunoterapia en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama triple negativo, e identificar los riesgos y beneficios que presenta el uso de la quimioterapia e inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Determinar la eficacia y seguridad de la quimioterapia e inmunoterapia como coadyuvante, en pacientes con cáncer de mama de triple negativo

La terapia del cáncer de mama implica un enfoque multidisciplinario este a su vez comprende cirugía, radio terapia, de acuerdo con el caso concreto de cada paciente puede darse tratamiento como terapia neoadyuvante o adyuvante. Para el tratamiento de cáncer de mama, se requiere que la terapia presente un máximo de eficacia terapéutica, con mínimos efectos adversos, esto con el fin de asegurar una buena calidad de vida a los pacientes razón por la cual la combinación cuidadosa de fármacos y de intervenciones terapéuticas brindará a los pacientes la oportunidad de obtener el máximo beneficio de la terapia mientras se minimiza o elimina la recurrencia, la resistencia y efectos tóxicos, y con esto asegurar que los pacientes tengan una buena calidad de vida.

Por otra parte, para pacientes con cáncer de mama triple negativo, a los cuales se le trata con quimioterapia de última generación, se debe considerar que de acuerdo con los autores Zaharia & Gómez la probabilidad o riesgo de mortalidad para ellos baja a 55%, respecto a pacientes sin terapia sistémica, los cuales presentan un riesgo de recaída del 85% y una probabilidad de fallecimiento de un 79%. A pesar de ello, actualmente no existen estadísticas o

modelos a nivel mundial que permitan determinar el riesgo de tumores triple negativo muy pequeños.

Como se menciona en el artículo Katz, H., & Alsharedi, M, para los pacientes con cáncer de mama triple negativo, y que se les administra quimioterapia adyuvante presentaron una reducción del 55% en el riesgo de recurrencia, 23% de supervivencia libre de enfermedad y 17% de supervivencia general con el uso, estos datos obtenidos muestran que algunas quimioterapias, específicamente antraciclinas, no solo tienen efectos citotóxicos, sino también usan el sistema inmunológico al activar las respuestas de las células T CD8 + para matar las células cancerosas, y por tanto, los linfocitos que infiltran el tumor responden bien a quimioterapia.

Para los pacientes con cáncer de mama triple negativo, se debe considerar el riesgo de mortalidad a 10 años, el cual de acuerdo con el autor Ottesen, representa aproximadamente del 8%. Es por esta razón que se ha generado de manera progresiva un incremento de la quimioterapia en el tratamiento adyuvante de este grupo de pacientes. No obstante, a pesar de la agresividad de este tipo de cáncer, existe una respuesta patológica completa luego de la quimioterapia neoadyuvante, y el pronóstico es muy bueno, similar a los otros subtipos de cáncer de mama.

Esto se interpreta con mayor claridad al analizar el estudio realizado por Acevedo et al en el año 2015, en el cual se demuestra una respuesta patológica completa (RPC) del 54% de los pacientes con cáncer de mama triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante, con respecto a un 15% de RPC, para los pacientes a los cuales se les aplica el tratamiento de quimioterapia de manera posterior a una cirugía, lo cual se observa de gráfica en la tabla siguiente

Tabla 11: Características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante, según respuesta patológica completa (RPC)

Características	RPC (11)	No RPC (122)	p
Edad (mediana)	43 (34-65)	51 (24-80)	0,26
Histología	(11)	(122)	0,13
Ductal	100% (11)	82,8% (101)	
Otro	0% (0)	17,2% (21)	
Estadio (TNM)	(11)	(122)	0,30
II	45,5% (5)	27,9% (34)	
III	54,5% (6)	60,7% (74)	
IV	0,0% (0)	11,5% (14)	
Receptor hormonal	(11)	(121)	0,004*
Positivo	27,3% (3)	72,7% (88)	
Negativo	72,7% (8)	27,3% (33)	
HER-2	(10)	(97)	0,22
Positivo	40,0% (4)	22,7% (22)	
Negativo	60,0% (6)	77,3% (75)	
Subtipo molecular	(11)	(117)	0,04*
Luminal A	0,0% (0)	29,1% (34)	0,56
Luminal B	27,3% (3)	35,9% (42)	0,59
Luminal no especificado	0,0% (0)	10,3% (12)	0,35
HER-2-enriquecido	18,2% (2)	9,4% (11)	0,006*
Triple negativo	54,5% (6)	15,4% (18)	
Grado histológico	(11)	(117)	0,11
1/2	18,2% (2)	42,7% (50)	
3	81,8% (9)	57,3% (67)	

*Diferencia es estadísticamente significativa.

Nota: Acevedo et al., (2015, p.34).

Mediante este estudio de Acevedo, se muestra una supervivencia global de la población de estudio a 5 años del 100% para los pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante con RPC, contra un 80% para los que no obtuvieron RPC. A pesar de la respuesta patológica completa para el cáncer de mama triple negativo, es importante mencionar que el análisis realizado por el autor indica que a nivel general la tasa de respuesta fue de un 8,2% posterior a la quimioterapia

neoadyuvante y un 11% según el grado histológico del tumor considerando esos datos como no significativos estadísticamente.

Con respecto a los autores Anampa, Makower & Sparano al analizar los progresos en la quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama, se determina que el uso generalizado de la terapia sistémica adyuvante ha contribuido satisfactoriamente en reducir las tasas de mortalidad por cáncer de mama, e incluyen que algunos regímenes de quimioterapia citotóxica adyuvante han evolucionado desde agentes alquilantes únicos hasta regímenes de poliquimioterapia que incorporan antraciclinas y / o taxanos.

Dichos autores hacen énfasis en que los tratamientos adyuvantes se guían habitualmente por factores predictivos para la terapia endocrina (expresión del receptor hormonal) y la terapia anti-HER2 (sobrexpresión de HER2), lo que conlleva a que el uso y el beneficio de la quimioterapia sea más desafiante. A su vez indican que en la actualidad se están realizando estudios aleatorizados que utilizan ensayos de expresión génica multiparamétricos, se pueden seleccionar con mayor precisión a los pacientes que tengan más probabilidades de beneficiarse de la quimioterapia adyuvante.

Desde el punto de vista Schmid et al, la inmunoterapia sistémica la cual utiliza el propio sistema inmunológico del paciente, para erradicar directamente y llegar a las dianas de células neoplásicas se está explorando como tratamiento en para cáncer de mama triple negativo, esto se debe a que este tipo de cáncer de mama ha sido demostrado ser inmunogénico, este presenta mayor expresión de ARNm de PD-L1. Es por esta razón que la FDA ha realizado la aprobación de fármacos como los inhibidores de PD-L1 para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo.

El estudio Keynote-012 fue uno de los primeros estudios que demostró que pembrolizumab puede proporcionar respuestas duraderas como tratamiento único en mujeres con TNBC metastásico tratado previamente, con un 22% de sujetos vivos a los 2 años del inicio del

tratamiento. Posteriormente el estudio Keynote-028, estudió, la eficacia y seguridad de pembrolizumab en 25 mujeres con CM, obteniendo una tasa de respuesta para las pacientes del 23% a dos años.

Como indica Schmid et al en el estudio KEYNOTE -522 la quimioterapia neoadyuvante es el enfoque de tratamiento preferido para el cáncer de mama triple negativo ya que además de aumentar potencialmente la probabilidad de desaparición del tumor y conservación de la mama, las pacientes que tienen una respuesta patológica completa después de la terapia neo adyuvante tienen una supervivencia libre de eventos más prolongada, esto desde aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad que impidió la cirugía definitiva y la supervivencia global lo que hace que este tipo de tratamiento sea eficaz para esta población en específico.

Según lo mencionado en el párrafo anterior en el análisis de la respuesta patológica completa, en el grupo de quimioterapia de pembrolizumab entre los primeros pacientes, fue 64,8% y para el grupo placebo-quimioterapia tuvo una respuesta completa, de 51,2%, con un intervalo de confianza del 95%. Según el criterio estadístico preespecificado, en el análisis intermedio, el porcentaje de pacientes con una respuesta patológica completa fue significativamente mayor entre los que recibieron quimioterapia con pembrolizumab que entre los que recibieron quimioterapia con placebo indicando en el estudio que la inmunoterapia neoadyuvante genera más resultados positivos que la quimioterapia sola.

Con respecto a este anticuerpo monoclonal, las estimaciones de supervivencia libre de eventos, según el grupo de prueba en la población del estudio KEYNOTE-012, muestra que el porcentaje de pacientes a los 18 meses que estaban vivos sin progresión de la enfermedad, sin recurrencia local o distante y sin un segundo tumor primario fue de un 91,3% en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab y 85,3% en el grupo de quimioterapia con placebo, demostrando una disminución con respecto al riesgo de progresión de la enfermedad, lo que hace que no se deba recurrir a una cirugía posterior y se minimiza el riesgo de la reaparición del tumor.

Desde la posición de Katz, H., & Alsharedi, M. (2018) con respecto al ensayo realizado, se analizó la seguridad de Atezolizumab en 54 pacientes con metástasis TNBC y 21 pacientes fueron evaluados por su eficacia observando que el 79% de los pacientes evaluados por seguridad tenían una expresión de PDL1 de al menos $\geq 5\%$, y todos los pacientes evaluados para eficacia tenían expresión de PD-L1 de al menos $\geq 5\%$, mostrando resultados aceptables para este fármaco.

A través del estudio IMpassion130 citado por García (2019) se logró observar que se cumple con el criterio co primario de valoración relacionado con la supervivencia sin progresión del cáncer de mama triple negativo en la población de estudio, con un beneficio clínico observado en el análisis provisional de la supervivencia global en los pacientes PD-L1 positivo, se determina que es bien tolerado por parte de los pacientes, ya que como parte del criterio co primario 2; supervivencia global demostró una mediana de supervivencia de 21.3 meses en las pacientes tratadas atezolizumab + nab-paclitaxel, frente a 17.6 meses en pacientes tratadas con mono-quimioterapia.

Se muestra a continuación una comparación de los Inhibidores de PD-1 / PD-L1, de acuerdo con los ensayos clínicos realizados con el uso con anticuerpos monoclonales en el tratamiento de cáncer de mama. De manera individual.

Tabla 12: Inhibidores de PD-1 / PD-L1 en el tratamiento del cáncer de mama

Ensayos clínicos	Anticuerpo monoclonal	Subtipo cancer de mama	TRO (%)	Otros datos
KEYNOTE-012 (Multicohorte, fase Ib)	Pembrolizumab	CMTNm PD-1/PD-L1 +	18,5	SG = 10,2 meses SLP = 1,9 meses
KEYNOTE-028 (Multicohorte, fase Ib)	Pembrolizumab	ER/PR + HER2 negativo PD-L1 +	14	TCE = 23%
KEYNOTE-086 (Fase II)	Pembrolizumab	<u>Cohorte A</u> CMTNm tratados PD-L1 independiente	4,7	SG = 8,9 meses
		<u>Cohorte B</u> CMTNm sin tto PD-L1 +	23	
ESTUDIO (fase Ib)	Atezolizumab	CMTNm PD-L1 +	19	
PCD4989g (ampliación anterior)	Atezolizumab	CMTNm PD-L1 independiente		Seguro y bien tolerado

(TRO) Tasa de respuesta Objetiva

Nota: Nagore. A. (2019, p.21).

Según el autor Nagore, el atezolizumab, también, fue evaluado en un estudio en fase Ib en mujeres con TNBC metastásico, con positividad a PD-L1. La tasa de respuesta fue de 19% con un 11% tuvieron efectos adversos, de manera posterior el estudio se amplía para incluir a pacientes independientemente de la expresión de PD-L1. El ensayo PCD4989g analizaba la seguridad, la efectividad y los biomarcadores asociados a atezolizumab en el tratamiento de

primera línea de TNBC metastásico. Los resultados enunciaron que este anticuerpo era seguro y bien tolerado como tratamiento de primera línea.

Por su parte, se observa que el cáncer de mama triple negativo, la combinación de quimioterapia convencional con inhibidores del punto de control anti-PD-1/PD-L1 ha mostrado resultados prometedores. Esto se evidencia en los resultados del estudio (fase Ib) donde se evaluó la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel. En un primer estudio en fase Ib en 32 mujeres con TNBC se produjo una tasa de respuesta del 39,4% y una media de supervivencia global de hasta 24,2 meses en primera línea de tratamiento.

Tabla 13: Inhibidores de PD-1 / PD-L1 en el tratamiento del cáncer de mama en combinación con medicamentos de quimioterapia

Ensayos clínicos	Fármacos combinados	Subtipo cancer de mama	TRO (%)	Otros datos
ENHANCE-1 (fase Ib/II)	Pembrolizumab + mesilato de eribulina	CMTNm (1ª línea)	29,2	TCE = 36,8% SG = 17,7 meses
		CMTNm (2ª línea)	22,4	SLP = 4,2 meses
ESTUDIO (fase Ib)	Atezolizumab + nab-paclitaxel	CMTNm	39,4	SG = 24,2 meses
IMpassion 130	Atezolizumab + nab-paclitaxel	CMTNm (Brazo A)		SLP = 7,2 meses SG = 21,3 meses
	Placebo + nab-paclitaxel	CMTNm (Brazo B)		SLP = 5,5 meses SG = 17,6 meses

Nota: Nagore. A. (2019, p.26).

De acuerdo con la tabla anterior, y considerando los resultados de los ensayos clínicos, el cáncer de mama triple negativo, localmente avanzado o metastásico no presenta resultados

significativos ante otros tratamientos de quimioterapia, sin embargo, al revisar estudios previos, se observó que nab-paclitaxel podía incidir positivamente en combinación con el atezolizumab. Esto se comprueba en el ensayo clínico de fase III, IMpassion 130, el cual evaluó la combinación de ambos tratamientos en pacientes con TNBC no tratadas previamente, las cuales se segregaron en dos grupos para comprobar la eficacia y seguridad de la combinación de dichos fármacos.

Los resultados de los ensayos clínicos y de las pruebas muestran que en la mayoría de los casos el tratamiento del TNBC con inmunoterapia es seguro y eficaz, Sin embargo, se debe tener en cuenta que, al realizar la comparación con otros tratamientos convencionales de quimioterapia, no se muestran diferencias sustancialmente elevadas, si existe una mejor respuesta cuando se administran en conjunto. Aunado a eso este efecto beneficioso para los pacientes no conlleva un aumento de los efectos secundarios hasta límites intolerables en la mayoría de los casos.

Es por esta razón que los estudios demuestran que conseguir la curación de cáncer de mama de manera más eficiente, la inmunoterapia tendrá que combinarse con otro tipo de terapias como la quimioterapia o inhibidores específicos. En este sentido se considera muy relevante el adecuado diagnóstico del cáncer de mama triple negativo y la atención temprana como parte de los factores de éxito en la lucha contra la enfermedad.

Comparar la quimioterapia versus la inmunoterapia en el tratamiento farmacológico del cáncer de mama triple negativo

Con respecto a los diversos fármacos de quimioterapia e inmunoterapia utilizados para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo, se detallan las principales características farmacológicas, con el fin de analizar su principales similitudes y diferencias, así como la forma en que estos de manera individual o conjunta contribuyen a la mejora de la condición de los pacientes con TNBC.

Tabla 14: Características Farmacológicas quimioterapéuticos

	Antraciclinas (epirrubicina)	Taxanos (paclitaxel)
Categoría farmacológica	Agente antineoplásico, inhibidor de la topoisomerasa II	Agente antineoplásico, derivado del taxano
Mecanismo de acción	Inhibe la síntesis de ADN y ARN por obstrucción estérica después de intercalar entre pares de bases de ADN; activo durante todo el ciclo celular. La intercalación desencadena la escisión del ADN por la topoisomerasa II, lo que da como resultado una actividad celular.	Promueve el ensamblaje de micro túbulos mejorando la acción de los dímeros de tubulina, estabilizando los microtúbulos existentes e inhibiendo su desensamblaje, interfiriendo con la fase mitótica tardía de G ₂ e inhibiendo la replicación celular.
Dosis Cáncer de mama	IV: Dosis habitual: 100 a 120 mg / m ² por ciclo de tratamiento de 3 o 4 semanas de la siguiente manera: 60 mg / m ² los días 1 y 8 cada 28 días durante 6 ciclos en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo (régimen CEF-120; Levine 2005) o 100 mg / m ² el día 1 cada 21 días durante 6 ciclos en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo (régimen FEC-100; Bonnetterre 2005)	Como tratamiento adyuvante: IV: 175 mg / m ² durante 3 horas cada 3 semanas durante 4 ciclos (administrar secuencialmente siguiendo un régimen que contenga antraciclinas). Como tratamiento metastásico o recidivante: IV: 175 mg / m ² durante 3 horas cada 3 semanas.
Administración	IV: infundir durante 15 a 20 minutos o empujar IV lento; si se administran dosis más bajas debido a la reducción de la dosis, puede reducir	IV: Infundir durante 3 o 24 horas (según indicación / protocolo); algunos protocolos no aprobados usan una infusión de 1 hora. Infundir a través de un filtro en línea

	el tiempo de perfusión proporcionalmente. No infundir durante <3 minutos.	de 0,22 micrones y un equipo de administración revestido de polietileno (sin PVC).
Distribución	V distribución: 21 a 27 L / kg	V distribución: infusión de 24 horas: 227 a 688 L / m ²
Excreción	Heces(34% a 35%); orina (20% a 27%)	Heces (71%); orina (14%)
Eliminación	Vida media 33 horas	Infusión de 3 horas: Media (terminal): 13 a 20 horas Infusión de 24 horas: Media (terminal): 16 a 53 horas
Reacciones adversas > 10%	Letargo, alopecia, amenorrea, náuseas, vómitos, neutropenia leucopenia.	Edema, alopecia, náuseas, vómitos, neutropenia, anemia, reacciones de hipersensibilidad, artralgia, mialgias y fiebre

Nota: Elaboración propia (2020).

Tabla 15: Características Farmacológicas inmuno terapéuticos

	Atezolizumab	Pembrolizumab
Categoría farmacológica	Agente antineoplásico, Anticuerpo monoclonal anti-PD-L1; anticuerpo monoclonal.	Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal anti-PD-1, inhibidor del punto de control inmunológico
Mecanismo de acción	Se une al ligando de muerte programada 1 (PD-L1) para prevenir selectivamente la interacción entre los receptores de muerte celular programada-1 (PD-1) y B7. (también conocido como CD80), sin	La unión de los ligandos PD-L1 y PD-L2 al receptor PD-1 que se encuentra en las células T, inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas, el Pembrolizumab se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y

	dejar de permitir la interacción entre PD-L2 y PD-1. PD-L1 es una proteína de punto de control inmunológico expresada en células tumorales y células infiltrantes de tumores y regula a la baja la función de células T antitumorales uniéndose a PD-1 y B7.1; el bloqueo de las interacciones de PD-1 y B7.1 restaura la función de las células T antitumorales	PD-L2. La liberación de inhibición mediada por PD-1 induce la respuesta inmune, incluyendo la respuesta inmune anti-tumor.
Dosis Cáncer de mama triple negativo	Localmente avanzado o metastásico: IV: 840 mg los días 1 y 15 cada 4 semanas (en combinación con paclitaxel [unido a proteínas]) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable	Terapia neoadyuvante: 200 mg una vez cada 3 semanas (en combinación con paclitaxel y carboplatino) durante 4 ciclos.
Administración	IV: Infundir la dosis inicial durante 60 minutos, si se tolera, puede infundir dosis posteriores durante 30 minutos. Puede infundirse con o sin un filtro en línea estéril, a pirogeno y de baja unión a proteínas de 0,2 a 0,22 micrones. No administrar como inyección intravenosa o en bolo. No administre otros medicamentos al mismo tiempo a través de la misma vía intravenosa	IV: Infundir durante 30 minutos a través de un filtro en línea o adicional de 0,2 a 5 micrones estéril, no pirogénico y de baja unión a proteínas. No infunda otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
Absorción	Biodisponibilidad es del 100%.	Biodisponibilidad es del 100%.
Distribución	Vol. distribución: 6,9 L	Vol. distribución: 6 L
Excreción	Aclaramiento: 0,2 L / día	Aclaramiento: Primera dosis: 252 ml /

		día; estado estacionario: 195 ml / día.
Eliminación	Vida media de eliminación de 27 días	Vida media de eliminación de 22 días
Reacciones adversas > 10%	Edema periférico, prurito, hiperglucemia, diarrea, anemia, fatiga, dolor músculo esquelético, infección del tracto respiratorio superior, tos y fiebre.	Edema periférico, prurito, hipoalbuminemia, colitis, estreñimiento, infección del tracto urinario, anemia, fatiga, artralgia, tos y fiebre.

Nota: Elaboración propia (2020).

Al analizar el tratamiento farmacológico del cáncer de mama triple negativo, se debe considerar que de acuerdo a lo que mencionan Zaharia & Gómez, la terapia sistémica predominante para la mayoría de los pacientes que presentan cáncer de mama triple negativo metastásicos es la quimioterapia, considerando que las respuestas suelen ser de corta duración y los pacientes tienen una mediana de supervivencia a nivel global de entre 12 y 18 meses.

Según dichos autores el cáncer de mama triple negativo es una neoplasia maligna caracterizada por la ausencia de la expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y HER2. Debido a la elevada mortalidad provocada por esta enfermedad debido a la ausencia de blancos terapéuticos, se ha considerado que la quimioterapia es el tratamiento usual, sin embargo, se están realizando muchos esfuerzos orientados a buscar otras combinaciones de quimioterapia y nuevas drogas que generen mejores resultados, mientras que las actuales guías no especifican un tratamiento para este tipo de cánceres dadas sus características epidemiológicas.

En ese sentido los autores Zaharia & Gómez consideran que la inmunoterapia ha venido a prolongar la supervivencia en otros tipos de tumores y representa una estrategia de tratamiento prometedora para cáncer de mama triple negativo. Con respecto a los agentes inmuno terapéuticos más exitosos consisten en inhibidores de puntos de control inmunes (ICI), que bloquean los receptores inmunosupresores, como citotóxicos Antígeno 4 de linfocitos T (CTLA-

4) y PD-1, los medicamentos más comunes en este tipo de tratamientos son: inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), y los PD-L1, (atezolizumab, durvalumab, avelumab) y CTLA-4 (ipilimumab), los cuales han probados generar respuestas duraderas en muchos tipos de tumores.

Según los menciona Antón et, al (2015) la quimioterapia es el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama triple negativo a pesar de la falta de receptores terapéuticos específicos de dicho cáncer, el autor considera que, a pesar de la sensibilidad a la quimioterapia del cáncer, las respuestas son habitualmente de corta duración y la supervivencia de las pacientes es inferior a aquellas pacientes con tumores luminales y/o HER2 positivos.

Con respecto a los autores Zhang et, al (2017) en su artículo Nuevas estrategias de inmunoterapia en cáncer de mama de la Revista internacional de investigación ambiental y salud pública. Se presenta la existencia de la proteína PD-L1 entre un 20% -30% de pacientes con cáncer de mama especialmente tipo triple negativo, mientras que la expresión de ARNm de PD-L1 se detecta en subconjuntos sustancialmente más grandes de tumores de mama. Los beneficios clínicos del inhibidor de PD-1 / PD-L1 está asociado con el nivel de expresión de PD-L1.

Según el autor, existen estudios que demuestran buenos resultados clínicos en tumores negativos para PD-L1. Por el contrario, los inhibidores PD-1 / PD-L1 mostraron una menor incidencia de respuesta al tratamiento, la mayoría de grado 1 o 2. La explicación más posible puede ser que la expresión de PD-L1 se limita principalmente al tumor y la ubicación de la inflamación activa que funciona para modular a la baja una respuesta inmune durante la fase efectora. El fármaco Nivolumab es el primer anticuerpo anti-PD-1 en ensayos clínicos y muestra una respuesta objetiva del 31% y mediana de respuesta de 16,8 meses en melanoma.

Según los autores Zhang et, al (2017) los estudios existentes en modelos animales y los ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de PD-1 / PD-L1 también tienen potencia

para el tratamiento del cáncer de mama. El estudio en fase I, inscribió a 32 pacientes con cáncer triple negativo recurrente / metastásico positivo para PD-L1, el estudio preliminar mostró que el tratamiento con pembrolizumab como agente único se tolera con un 15,6% experimentado al menos un evento adverso grave relacionado con el fármaco, y el 16,1% de los pacientes tenían un receptor de Progesterona.

Dos nuevos inhibidores de PD-1, L atezolizumab y avelumab, también se encuentran en ensayo clínico. La eficacia de la actividad de atezolizumab fue evaluada en 21 pacientes con cáncer de mama triple negativo, los cuales eran positivos para PD-L1, con 24% de respuestas objetivas (OR): 10% mostró respuesta (CR) y el 14% mostró PR; El 29% de los pacientes tuvo una supervivencia libre de progresión de 24 semanas o más, por ende, los autores Zhang et, al (2017), encuentran que es difícil lograr tal eficacia clínica si estos pacientes fueran tratados con quimioterapia.

De acuerdo con la Rodríguez (2019) el Fármaco Atezolizumab pertenece a una clase de medicamentos conocidos como inhibidores de puntos de control inmunitario. Al inhibir proteínas de puntos de control inmunitarios como la PD-L1 o la PD-1, estos fármacos "desactivan los frenos" del sistema inmunitario, mejorando la capacidad de las células inmunitarias para encontrar y atacar las células cancerosas.

Según los autores Giuliano y Hurvitz, (2010) en ciertos casos el cáncer de mama triple negativo puede caracterizarse por ser incapaz de reparar roturas de ADN, en ese sentido, los inhibidores de la poli-ADP ribosa – polimerasa (ADP ribosa-polimerasa) son una clase de fármacos que evitan la reparación de roturas de AND mono catenarias, y se muestran prometedores en cánceres de mama triple negativo. En un estudio clínico fase II aleatorizado, relativamente pequeño, a través del cual se logró evaluar la gemcitabina más carboplatino con o sin un fármaco que inhibe PARP (BSI-201) para cáncer de mama metastásico triple negativo, se

mostraron resultados clínicos mejorados, incluso supervivencia general mejorada para pacientes tratadas con inhibidor de PARP.

Como lo afirma Reyes et al (2020) los tumores triple negativos al ser de los más difíciles de tratar en etapas avanzadas. No responden a terapias endocrinas ni a terapias contra el cáncer tipo HER2. De acuerdo con el autor hasta marzo de 2019 solo se trataban los tumores con quimioterapias citotóxicas, sin embargo, cuando la FDA aprobó la primera inmunoterapia para cáncer de seno (atezolizumab) con base en el estudio IMpassion130 del año 2018, se logró prolongar la supervivencia para cáncer triple negativo avanzado y sin opciones de cirugía en promedio de 21.3 meses combinando atezolizumab con nab-paclitaxel (Abraxane), el cual es un fármaco de quimioterapia.

El Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU, el 8 de marzo 2019, la (FDA) otorgó la aprobación acelerada de la combinación del fármaco Atezolizumab (Tecentriq) con quimioterapia para el tratamiento inicial de algunas mujeres con cáncer avanzado triple negativo de seno, a pesar de ser un tratamiento novedoso para este tipo de cáncer, se considera como prometedor por parte de la FDA.

De acuerdo con la Revista The Lancet Oncology en su artículo del 2020 “Atezolizumab más nab-paclitaxel como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama irreseccable, localmente avanzado o metastásico triple negativo” En un ensayo de fase 3 aleatorizado a pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico, se aplica atezolizumab más nab-paclitaxel o placebo más nab-paclitaxel, como parte de los resultados la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,2 meses con atezolizumab más nab-paclitaxel, en comparación con 5,5 meses con placebo más nab-paclitaxel, no se identificaron nuevos efectos adversos. La interrupción de los fármacos se da en el 15,9% de los pacientes que recibieron atezolizumab más nab-paclitaxel y en el 8,2% de los que recibieron placebo más nab-paclitaxel.

De acuerdo con el estudio realizado por Schmid, P et al (2020) el pembrolizumab ha mostrado una actividad antitumoral prometedora y un perfil de seguridad aceptable asociado con en pacientes con cáncer de mama triple negativo temprano, de acuerdo con los autores no está claro si la adición de pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante aumentaría significativamente el porcentaje de pacientes con cáncer de mama temprano triple negativo que tienen una respuesta patológica completa (definida como cáncer de mama no invasivo y ganglios negativos) en la cirugía definitiva.

Respecto al párrafo anterior entre los primeros 602 pacientes que se sometieron a la aleatorización, el porcentaje de pacientes con una respuesta patológica completa fue del 64,8% en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab y del 51,2% en el grupo placebo-quimioterapia. Después de una mediana de seguimiento de 15,5 meses, 58 de 784 pacientes (7,4%) en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab y 46 de 390 pacientes (11,8%) en el grupo de quimioterapia con placebo tuvieron una progresión de la enfermedad que impidió incluso la cirugía definitiva.

El beneficio de la quimioterapia combinada con pembrolizumab con respecto a la respuesta patológica completa fue generalmente consistente en todos los subgrupos, cabe recalcar que incluidos los subgrupos de expresión de PD-L1 lo que hace este hallazgo difiere de los resultados del ensayo IMpassion130, que mostró la eficacia de un inhibidor de PD-L1 solo en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico PD-L1 positivo, razón por la cual este tipo de fármaco pueden presentar mayores beneficios para esta población (Schmid, P et al., 2020).

Un aspecto relevante a considerar con respecto a los tratamientos de inmunoterapia contra el cáncer de mama como el atezolizumab, es el costo, de acuerdo Cieza (2019) el Instituto Nacional del Cáncer define una gran limitante en ciertas ocasiones con respecto al precio de los medicamentos, ya que todas las combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia pueden ser muy costosas, pero una combinación puede ser más económica que otra según las diferencias de

ubicación geográfica y seguro médico del paciente, para el caso de Tecentriq 1200 mg/20 mL (Atezolizumab, Roche) el precio de la caja con 1 frasco oscila entre los \$4.500 en países de Centroamérica y México.

Es por esta razón que Meza et, al (2019) indican que se están investigando otros fármacos dirigidos más nuevos específicos para el cáncer mamario triple negativo. Algunos de los resultados preliminares de estudios clínicos los consideran prometedores para los inhibidores de los puntos de control inmunitario (como anticuerpos monoclonales contra PDL-1 o PD-1) e inhibidores de los receptores androgénicos. Las investigaciones en esta área cada vez son más amplias y están en marcha varios estudios clínicos de otros fármacos dirigidos contra moléculas específicas.

Identificar los Efectos adversos y beneficios que presenta el uso de la quimioterapia e inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

El uso de quimioterapia en los pacientes con cáncer de mama en estado avanzado continúa siendo el tratamiento de elección, a su vez presenta una serie de efectos adversos para los pacientes. Los mismo pueden presentarse efectos emocionales desde el momento en que reciben el diagnóstico del cáncer, ya que se asocia en ellos como un fin a su vida. Sin embargo, cabe mencionar, que los medicamentos por sí solos pueden producir este cambio de ánimo, lo que hace que el paciente pase de un estado de enojo a un estado de felicidad extrema, de momentos de negatividad a momentos de positivismo.

Un ejemplo de lo mencionado anteriormente se refiere según Souza et al., (2014) donde realizó un estudio transversal, con abordaje cuantitativo, realizado con 112 mujeres en tratamiento con quimioterapéuticos, y como parte de los resultados se constató que 12,50% y 1,78% de las pacientes presentaron depresión moderada y grave, respectivamente y, de estas,

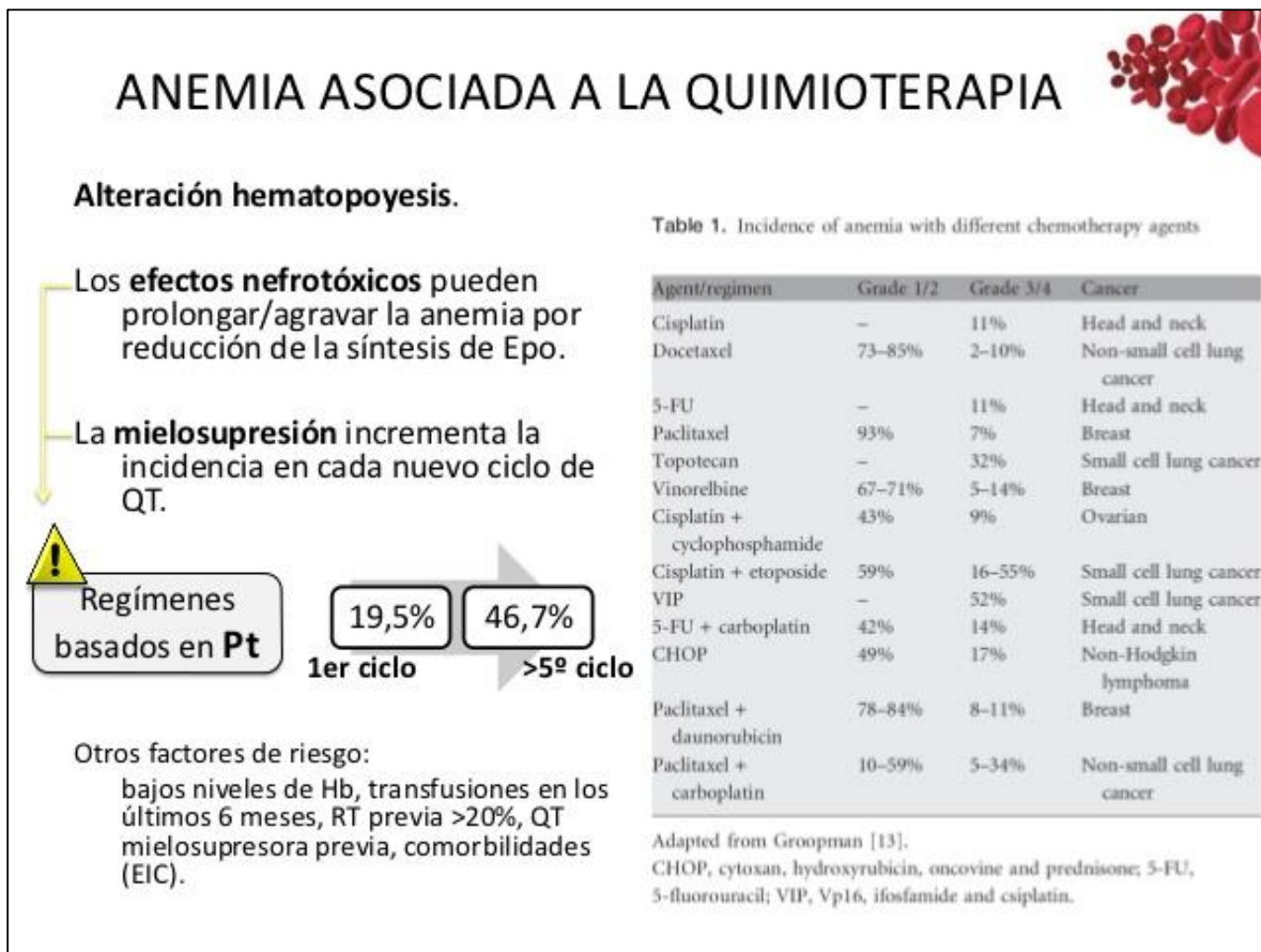
10,59% no utilizaban antidepresivos y se identificó falta de adhesión al tratamiento en 46,43%, se hace evidente la importancia del rastreo regular de síntomas depresivos y adhesión a la quimioterapia en mujeres con cáncer de la mama triple negativo.

Por otra parte, se ha observado que el tratamiento quimioterapéutico contra el cáncer puede producir también alteraciones nutricionales múltiples, estas pueden estar provocadas por cambios en el estado anímico del paciente, la toxicidad de los tratamientos y las derivadas de la enfermedad que va generando en los pacientes una disminución de la ingesta de alimentos, disminución en la absorción de nutrientes o ansiedad por parte del paciente (Castellanos, 2014).

Los pacientes que son tratados con fármacos quimioterapéuticos presentar pérdida de peso como un efecto adverso de los tratamientos con base a esto Castellanos (2014) realizó un estudio y se determinó que un 70,4% de los pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico presentaban un peso inferior al normal, detallando que entre el 31% y el 87% de los pacientes experimentaron primero una importante pérdida de peso previa al diagnóstico positivo.

Por otra parte la anemia en pacientes con cáncer de mama, expuestos a quimioterapia es un efecto adverso importante, el cual de acuerdo con Céspedes, León , Vinent & Agüero (2016) se evidencia con un estudio descriptivo y transversal de 146 pacientes con cáncer atendidos en el Servicio de Quimioterapia del Hospital Oncológico Docente Provincial de Santiago de Cuba, de enero a junio del 2015, donde se demostró que sí existió un mayor número de pacientes con anemia después de la quimioterapia, sobre todo en el grado leve.

Figura N°23: Anemia asociada a la quimioterapia



Nota: Céspedes et al., (2016, p.56).

De acuerdo con Martínez & Castillo (2014) la quimioterapia suele presentar efectos adversos sin embargo estos dependerán de diversos factores: Tipo de quimioterapia y dosis: Generalmente, para cada tipo de tumor existen unos protocolos, que son las combinaciones o asociaciones de fármacos a los que dicho tumor es más sensible y con los que se obtiene mayor respuesta. Cada fármaco puede provocar efectos adversos totalmente distintos a los originados

por otros medicamentos. Además, estos efectos pueden ser más o menos intensos, dependiendo de la dosis administrada.

Respecto a lo mencionado en el párrafo anterior algunos efectos secundarios que se deben considerar en pacientes con cáncer, son: Pérdida de pelo en la cabeza y el cuerpo, mayor riesgo de infecciones, problemas de sangrado, náusea, vómito y diarrea, infecciones, resfriados, debilidad, cansancio y fatiga, llagas en la boca, pérdida de apetito, adormecimiento en sus manos o pies, dificultad para concentrarse o problemas de memoria y problemas sexuales.

Según datos de Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) Los efectos secundarios más frecuentes de la inmunoterapia son reacciones de la piel, entre las que se presenta enrojecimiento de la piel, la formación de ampollas, sequedad cutánea además las yemas de los dedos puede agrietarse. Por otra parte, la piel se puede tornar más sensible a la luz del sol el solo hecho de rascarse demasiado puede romper la piel y tornarla más propensa a las infecciones.

Además, continuando con lo mencionado en el párrafo anterior se pueden presentar síntomas similares a los de la gripe que incluyen fatiga (sensación de cansancio), fiebre, escalofríos, debilidad, náuseas (malestar estomacal), vómitos, mareos, dolores corporales y la presión arterial alta o baja. Otros efectos secundarios posibles que puede experimentar incluyen: Falta de aire (dificultad para respirar), hinchazón de las piernas (edema), congestión de los senos paranasales, dolores de cabeza, aumento de peso a causa de la retención de líquido, cambios hormonales, entre ellos, hipotiroidismo y Tos.

Beneficios

Como parte de los beneficios de la quimioterapia utilizada para tratar el cáncer de mama, Meza et al., (2018), expresa que la quimioterapia presenta respuestas positivas como tratamiento de primera línea en solo un tercio de los pacientes con el cáncer metastásico, y se asocia con una supervivencia general de un año. Estudios recientes, han demostrado efectos clínicos beneficiosos a partir de terapias basadas en inmunomodulación. La investigación en este campo ha empezado a cambiar de una línea de inmunoterapia pasiva a una activa, esto se debe a que el propio sistema inmune del paciente es el protagonista de la respuesta contra el cáncer.

Los pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo suelen tener un difícil pronóstico de la enfermedad sin embargo la quimioterapia adyuvante ha demostrado beneficio a las mujeres pre y posmenopáusicas, aunque según los estudios realizados el beneficio es mayor en las mujeres más jóvenes. En base a este tema la revisión del 2000 de EBCTCG5 concluyó que la administración adyuvante de dos o más agentes quimioterápicos en este tipo de población menores de 50 años, de edad, la quimioterapia reduce el riesgo de recaída por 37% y la muerte 30%. Esto resulta en 10% de mejoría absoluta en 15 años de supervivencia para las mujeres de 50 a 69 años, de edad, la quimioterapia reduce el riesgo de recurrencia en 19% y la muerte en 12%, lo que resulta en mejoría absoluta en supervivencia de 3% a 15 años.

Tabla 16: Pronostico y actividad de la quimioterapia y tratamiento Hormonal

PRONÓSTICO Y ACTIVIDAD APROXIMADOS DE LA QUIMIOTERAPIA Y/O DEL TRATAMIENTO HORMONAL (*) COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN DIFERENTES CÁNCERES AVANZADOS				
<i>Tumor</i>	<i>Tasa de respuestas</i>	<i>Mediana de supervivencia</i>	<i>Supervivencia a 2 años</i>	<i>Supervivencia a largo plazo</i>
Linfoma no Hodgkin de alto grado	≥ 90%	2 años	50%	30%
Tumor germinal	≥ 90%	> 10 años	90%	> 70%
Enfermedad de Hodgkin	90%	> 10 años	90%	> 60%
Pulmón microcítico	80%	10 meses	20%	< 5%
Linfoma no Hodgkin de bajo grado	70%	5 años	80%	20%
Próstata	< 20% 80% *	2 años	50%	< 5%
Ovario	60%	18 meses	30%	< 10%
Mieloma múltiple	50%	2 años	50%	< 20%
Mama	50% 30% *	2 años	50%	< 5%
Vejiga	50%	9 meses	< 20%	< 5%
ORL	50%	6 meses	< 10%	< 5%
Esófago	40%	6-9 meses	< 10%	< 5%
Gástrico	40%	6-9 meses	< 20%	< 5%
Pulmón no microcítico	30%	6-9 meses	< 20%	< 5%
Cérvix	30%	6-9 meses	< 20%	< 5%
Endometrio	30% 25% *	6-9 meses	< 20%	< 5%
Sarcoma de partes blandas	25%	9 meses	< 20%	< 5%
Melanoma	25%	9 meses	< 20%	< 5%
Colon	20%	9 meses	< 20%	< 10%
Hepatocarcinoma	20%	6 meses	< 10%	< 5%
Renal	< 20%	6-9 meses	< 20%	< 5%
Páncreas	< 20%	< 6 meses	< 10%	< 5%
Metástasis de origen desconocido	< 20%	< 6 meses	< 10%	< 5%

Nota: Souza et al., (2014, p.67).

Con respecto a los beneficios de la terapia biológica, el autor menciona que la misma se basa en el bloqueo específico de los receptores directos de la célula tumoral. Gracias a este mecanismo de acción son terapias mejor toleradas por parte de los pacientes, teóricamente con menores efectos secundarios lo que genera que los pacientes pueden tener una mejor adherencia a los tratamientos, así como mejor calidad de vida.

Por otra parte, con inmunoterapia activa, se genera la estimulación del sistema inmune y el bloqueo de puntos de control, para poder hacer uso de este mecanismo, se debe comprender el funcionamiento molecular de la respuesta inmunológica de infiltración de linfocitos asociada a tumores, seguidamente, la calidad y la magnitud de la respuesta inmune son determinadas por las señales transmitidas por los puntos de control de la superficie de las células. Estos mantienen la homeostasis, evitando respuestas autoinmunes y la proliferación descontrolada de células tumorales.

Como se puede observar en el párrafo siguientes los efectos adversos que manifiestan los pacientes normalmente cuando se administra inmunoterapia como adyuvante se pueden ver que generan una mejor tolerancia al tratamiento por parte del paciente.

Como ejemplo de lo mencionado se considera el estudio “Impassion130” mencionado por García (2019), el cual como parte del análisis sobre el uso de atezolizumab + nab-paclitaxel versus placebo + nab-paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico, concluye que la prevalencia de náusea, tos, neutropenia, pirexia e hipotiroidismo fue de un 5% con atezolizumab más nab-paclitaxel, mientras que un 4% de los pacientes bajo placebo más nab-paclitaxel, por ende no se presenta un aumento significativo en dichos síntomas, con el uso de atezolizumab.

La inmunoterapia puede presentar ventajas importantes del tratamiento para el cáncer de mama triple negativo ya que esta genera en el sistema inmune del pacientes una memoria inmunológica, lo que quiere decir es que una vez estimulado el sistema inmunitario será capaz de volver a activarse en posteriores ocasiones reconociendo y luchando contra el tumor además al ser una terapia con especificidad, el tratamiento sólo actúa sobre las células tumorales sin dañar a las sanas y con el tiempo a medida que avanza el tratamiento, la respuesta inmunológica hacia el

tumor va aumentando progresivamente hasta alcanzar una respuesta constante que se mantiene en el tiempo.

La combinación de Inmunoterapia durante el desarrollo de un tumor se pueden alterar varias fases de la respuesta inmunológica. Por tanto, la utilización simultánea de dos o más tratamientos de inmunoterapia es una de las estrategias más empleadas para aumentar la eficacia antitumoral.

Tratamiento adyuvante en algunos tumores, por ejemplo, para prevenir reapariciones del tumor en pacientes en los que se ha extirpado completamente la enfermedad mediante cirugía, pero en los que puede existir enfermedad microscópica.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo comprende las conclusiones alcanzadas durante el proceso de investigación, así como aquellas recomendaciones que también han surgido a lo largo de la investigación, están orientadas hacia el tratamiento de la quimioterapia y la inmunoterapia como estas impactan en la actual manera de tratar el cáncer de mama triple negativo y como estos tratamientos pueden abrir la puerta a terapias mucho más personalizadas y novedosas.

Conclusiones

El paradigma de tratamiento para el cáncer de mama triple negativo sigue siendo la quimioterapia. Con el reciente descubrimiento de los inhibidores de puntos de control y tratamientos exitosos relacionados como la inmunoterapia que llevaron a la aprobación de la FDA para el tratamiento de otros tumores sólidos, la inmunoterapia se está aplicando de manera más constante, lo cual se prueba a través de diversos estudios que demuestran su eficiencia y seguridad.

Se logró determinar que el tratamiento del cáncer de mama ha cambiado a través de la historia ya que la cirugía era la única manera para combatir esta patología luego para contrarrestar sus efectos y evitar la mastectomía, se recurrió a la quimioterapia y a la radioterapia, en la actualidad se ha logrado ampliar el tratamiento terapéutico existente, utilizando la inmunoterapia.

Se ha generado de manera progresiva un incremento de la quimioterapia en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama ya que, a pesar de la agresividad de este tipo de cáncer, existe una respuesta patológica completa luego de la quimioterapia neoadyuvante, hasta en un 54% de los pacientes con cáncer de mama triple negativo tratados, haciendo que el pronóstico de vida sea muy bueno, incluso similar a otros subtipos de cáncer de mama.

Se mostró a partir de los diversos estudios revisados que los pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante, presentaron una supervivencia global de la a 5 años del 100%, dichos pacientes tuvieron una respuesta patológica completa.

Se demostró que la administración quimioterapia adyuvante presenta a nivel general una reducción del 55% en el riesgo de recurrencia, 23% de supervivencia libre de enfermedad y 17% de supervivencia para pacientes con cáncer de mama triple negativo, indicando que es un tratamiento eficaz.

La quimioterapia neo adyuvante es el enfoque de tratamiento preferido para el cáncer de mama triple negativo ya que además de aumentar potencialmente la probabilidad de desaparición del tumor y conservación de la mama, las pacientes que tienen una respuesta patológica completa. Después de la terapia neo adyuvante tienen una supervivencia libre de eventos más prolongada, esto desde aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad que impidió la cirugía definitiva, desde esa perspectiva, la supervivencia global evidencia que este tipo de tratamiento es eficaz para esta población en específico.

Se logró demostrar a través de estudio clínico Impassion130 que el Atezolizumab más nab-paclitaxel son fármacos bien tolerados por parte de las pacientes, el mismo presenta un perfil de seguridad adecuado y una supervivencia libre de la enfermedad de 21.3 meses en promedio, superior al tratamiento solo con quimioterapia.

Se considera que la inmunoterapia ha venido a prolongar la supervivencia de hasta 21.3 meses de vida, por lo que representa una estrategia de tratamiento prometedora para cáncer de mama triple negativo y otros tipos de cáncer de mama, lo cual se demuestra a través de los diversos ensayos clínicos como el Keynote522 y el Impassion130.

El uso de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo se considera un tema tan novedoso, y del cual no se tiene mucha información, actualmente se encuentran en curso una serie de ensayos clínicos relacionados con la eficacia y seguridad de algunos fármacos, en combinación con otros fármacos de quimioterapia, tanto para etapas iniciales de la enfermedad como en etapas avanzadas de la misma. Algunos estudios son desarrollados por farmacéuticas como Roche, la cual mantiene 11 ensayos en curso relacionados con el cáncer de mama triple negativo.

Los pacientes con cáncer de mama especialmente tipo triple negativo presentan la existencia de la proteína PD-L1 entre un 20% -30%, razón por la cual la FDA aprobó la primera inmunoterapia para cáncer de seno (atezolizumab) la cual, logró prolongar la supervivencia para cáncer triple negativo avanzado y sin opciones de cirugía.

El tratamiento de la quimioterapia combinada con pembrolizumab mostró beneficios con respecto a la respuesta patológica completa, además esta fue generalmente consistente en todos los subgrupos, cabe recalcar que incluidos los subgrupos de expresión de PD-L1, lo que hace que sea más eficaz que el Atezolizumab para estas expresiones, lo cual difiere de los resultados del ensayo IMpassion130.

A pesar de los esfuerzos por definir la inmunoterapia como un tratamiento legítimo del cáncer de mama todavía hay mucho que aprender acerca de cómo modular la respuesta inmunitaria antes, durante y después de la administración de estos fármacos. Descubrir cuáles son las combinaciones idóneas y cuáles son los pacientes que pueden beneficiarse con cada estrategia.

La inmunoterapia en el cáncer de mama se encuentra en proceso de innovación, existen numerosos estudios en torno al bloqueo de puntos de control inmunológico, donde la supresión del eje PD-1/PD-L1 es la más exitosa. Gracias a este tipo de terapias se ha conseguido avanzar en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo, el cual no respondía eficazmente a ninguno de los tratamientos convencionales de quimioterapia.

Como parte de los efectos adversos, se evidencia que a los pacientes que se les administra quimioterapia como tratamiento, presentaron depresión moderada y grave, respectivamente y de estas, 10,59% no utilizaban antidepresivos y se identificó falta de adhesión al tratamiento en 46,43%, lo cual hace evidente la importancia del rastreo regular de síntomas depresivos y adhesión a la quimioterapia en mujeres con cáncer de la mama triple negativo.

Se considera que la pérdida de peso es un efecto adverso importante, a partir de los estudios se determinó que un 70,4% de los pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico presentaban un peso muy inferior a lo normal.

Los pacientes con cáncer de mama, expuestos a quimioterapia manifestaron además de anemia, pérdida de cabello, mayor riesgo de infecciones, problemas de sangrado, náusea, vómito y diarrea, infecciones, resfriados, debilidad, cansancio y fatiga, llagas en la boca, pérdida de apetito, adormecimiento en sus manos o pies, dificultad para concentrarse o problemas de memoria y problemas sexuales.

Los efectos secundarios más frecuentes de la inmunoterapia son reacciones de la piel, entre las que se presenta enrojecimiento de la piel, la formación de ampollas, sequedad cutánea además las yemas de los dedos puede agrietarse, la piel se puede tornar más sensible a la luz del sol el solo hecho de rascarse demasiado puede romper la piel y tornarla más propensa a las infecciones.

Recomendaciones

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica que proporcione mayores capacitaciones sobre el cáncer en la actualidad y los tratamientos nuevos para el mismo, como combinarlos con la quimioterapia. De esta manera podría beneficiar al país con profesionales con mucho más conocimiento sobre lo más novedoso en fármacos y a su vez poder generar interés de los profesionales de generar investigaciones sobre estos medicamentos.

En las universidades para abordar más en los cursos sobre el tema, ya que los anticuerpos monoclonales prometen ser la terapia del futuro no solo en cáncer si no en muchas patologías que ponen en riesgo la vida. Por lo que cada vez será más común escuchar sobre ellos y deberíamos tener el conocimiento de su funcionamiento como estudiantes del área de la salud para transmitirlo a la población interesada en este tratamiento para mejorar su enfermedad.

A la Universidad Internacional de las Américas buscar impartir charlas educativas a los estudiantes sobre las nuevas terapias que en la actualidad están en crecimiento para el tratamiento del cáncer de mama. Así como en qué consisten las mismas y la posibilidad de desarrollar más trabajos de investigación en este tema. Esto con el fin de que estas nuevas terapias sean cada vez más conocidas y de conocimiento de los futuros profesionales de la salud.

A los estudiantes de farmacia desarrollar investigaciones según los nuevos conocimientos adquiridos de nuevas terapias para aquellas enfermedades que van en crecimiento, en donde ellos puedan dar a conocer todo aquello novedoso que hasta ahora está saliendo en publicaciones. Con esto al mismo tiempo se estaría aportando a contribuir al desarrollo de profesionales empapados con el tema desde inicios de su carrera que al finalizarla podrán usar sus conocimientos.

A la Caja Costarricense de Seguro Social, se le recomienda tomar en cuenta los resultados obtenidos en la realización de este trabajo de investigación, con el fin de valorar e implementar el pembrolizumab y atesolizumab a su lista de medicamentos para pacientes con TNBC en el manejo del cáncer de mama triple negativo.

Al ministerio de Salud (MINSA) para invertir en campañas de promoción y prevención de Cáncer de Mama, para lograr detecciones en diagnóstico temprano de la enfermedad y poder mejorar los pronósticos de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- Acevedo, F., Camus, M., Vial, C., Panay, S., Abarca, M., Domínguez, F., & Sánchez, C. (2015). Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria: Experiencia de un centro. *Revista médica de Chile*, 143(6), 724-732.
- Acosta. G (2012) Cáncer de mama, Perinatología y reproducción humana. Scielo. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372012000200001
- Angarita, F., & Acuña, A. (2008). Cáncer de seno: de la epidemiología al tratamiento. *Universitas Médica*, 49(3), 344-372.
- Antón, F., Ruda, C., Ospina, M., Madrid, P., & Sáenz, G. (2015). Quimioterapia para el cáncer de mama avanzado triple negativo. *Revisiones en cáncer*, 29(4), 177-186.
- Anampa, J., Makower, D. & Sparano, J (2015). Progresos en la quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama: descripción general. *Medicina BMC*, 13 (1), 195.
- Arsentales, M., Tenorio, V., Yonz, Y., & Pimentel, P (2016). Quimioterapia y alternativas en el cáncer terminal. Scielo. vol.77 no.2. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000200016
- Avalos, A (2016). Médicos proponen usar inmunoterapia y biología molecular en pacientes con cáncer de seno. *La Nación.com*. <https://www.nacion.com/el-pais/salud/medicos-proponen-usar-inmunoterapia-y-biologia-molecular-en-pacientes-con-cancer-de-seno/RHZ5XDCWDJFY7ML5FWQX3IVDCE/story/>
- Baladín, J. (2014). Tarea stroop como medida del impacto emocional en pacientes con cáncer de mama y familiares (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid).

- Benavente, M. (2018). Estudios sobre la población de receptores hormonales en neoplasias mamarias caninas y evaluación in vitro de terapias adyuvantes.
- Bisbal, J., Gómez, R., Fidalgo, F. (2012). Aspectos Anatómicos de Interés en Cirugía Plástica de Mama: Fundación Jaime Planas, Artículos Científicos. P.3. <https://www.clinicaplanas.com/files/0001/planas1212b127y128ytty775737219/web.system/assets/contents/articulos/articulo13/articulo13.htm>
- Castellanos, A., Soto, M., Galarreta, A., Valledor, R., & de la Torre, M. (2014). Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutrición hospitalaria*, 29(2), 259-268.
- Caja Costarricense de Seguro Social, CCCSS (2012). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama. Costa Rica. <https://www.binasss.sa.cr/protocolos/mama.pdf>
- Cárdenas, J., Bargalló, E., Erazo, A., Chacón, A., Valero, V., & Pérez, V. (2015). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(2), 2-55.
- Céspedes, M., León, Y., Vinent, A., & Agüero, R. (2016). Anemia en pacientes con cáncer expuestos a quimioterapia. *Medisan*, 20(8), 1054-1060.
- Cieza. L. (2015) Síntesis de fármacos para el tratamiento del cáncer de mama. Universidad Nacional de Educación a Distancia Facultad de Ciencias. P.9 http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:master-Ciencias-CyTQ-Lcieza/Cieza_Villafane_Laura_TFM.pdf

- Cortiñas, P. (2015) Cáncer de mama triple negativo: Ginecología Oncológica y Mastología, P.1. <https://intervalolibre.wordpress.com/tag/cancer-de-mama-triple-negativo/>
- Dalotto, T. (2018) Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes sobre la Inmunoterapia en el cáncer. Intramed.net [https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=93262#:~:text=La%20historia%20de%20la%20inmunoterapia,de%20control%20\(checkpoints\)%20inmunol%C3%B3gicos.](https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=93262#:~:text=La%20historia%20de%20la%20inmunoterapia,de%20control%20(checkpoints)%20inmunol%C3%B3gicos.)
- García, E. (2019). PD-L1 como factor predictivo de respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado.
- Garza Salazar, J. & Juárez, P. (2013). El cáncer. http://eprints.uanl.mx/3465/1/El_Cancer.pdf
- Giuliano, A. E., & Hurvits, S. A. (2010). Breast disorders. Current diagnosis and treatment Surgery. LANGE McGraw-Hill, 279-304.
- González, J. Ugalde, C (2012) La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. Rev. Med. Cos Cen, pp.317-320
- Govindan, R., & DeVita, V. T. (Eds.). (2009). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology Review. Lippincott Williams & Wilkins.
- Guzmán, E. (2010). Cáncer de mama triple negativo, estado actual. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, 15(4), 228-236
- Hernández, C. (2013). Respuesta de la salud pública a las armas biológicas y químicas: Guía de la Organización Mundial de la Salud. Vol. 2. <http://cidbimena.desastres.hn/docum/ops/libros/armasbiologicas.pdf>
- Hernández, R. Fernández, C. & Baptista, P. (2014) Metodología de la Investigación, Sexta edición (McGraw-Hill), pp.34-474

Horvath, E., Cifras, P., Traipe, E., Uchida, M., & Salazar, A. (2013). Ultrasonido en Cáncer Mamario. Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de mama, 2, 21-34.

Holgado, E. (2016). La inmunoterapia está ofreciendo resultados muy esperanzadores en el cáncer de mama. Quironsalud España. <https://www.quironsalud.es/es/comunicacion/notas-prensa/>

Ignatiadis, M., McArthur, H. Bailey, A., Martinez, J., De Azambuja, E., Metzger, O. & Bouhleh, A. (2019). ALEXANDRA/IMpassion030: A phase III study of standard adjuvant chemotherapy with or without atezolizumab in early stage triple negative breast cancer. *Annals of Oncology*, 30, v97.

Katz, H. & Alsharedi, M. (2018). Immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Oncología médica*, 35 (1), 13.

Keenan, T. & Tolaney, S. (2020). Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18(4), 479-489.

Lacruz, J., Márquez, M., López, F., Borges, R., Valero, J. & Valero, O (2012). Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Revista Venezolana de Oncología*, 24(2), 98-106.

Lawrence, B. (2019) Ciclo Celular. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Ciclo-celular>

Madrigal, A. Mora, B. (2018). Generalidades de cáncer de mama para médico general. *Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual*. p.1. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-44.pdf>

- Mairena, J. (2013). Impacto del cáncer de mama: Caja Costarricense de Seguro social, CCSS P.1-12. <https://www.ccss.sa.cr/noticia?impacto-del-cancer-de-mama>
- Mandal, A. (2019). Historia de la quimioterapia. New Medical Life Sciences. [https://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy-(Spanish).aspx)
- Marina, M. (2018) Historia de la Inmunoterapia. aaiba.org. http://www.aaiba.org.ar/links/Introduccion_Marina.pdf
- Marini, M. (2014) Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia. Sociedad Americana del Cáncer. <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html>
- Martín, M.; Herrero, A.; Echavarría, I. (2015). “El cáncer de mama”. *Arbor*, 191 (773): a234. doi: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3004>
- Martínez, A. (2018). Proyecto educativo para familiares de pacientes con cáncer de mama y cuidados respecto a la quimioterapia.
- Martínez, L. & Castillo, A. (2014). Respuesta al tratamiento del Atezolizumab neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado. Hospital Guayaquil. 2013 (Doctoral dissertation, Universidad de Guayaquil. Unidad de Postgrado. Investigación y Desarrollo).
- Martin, M & Civetta, J. (2011). Carcinogénesis. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000500008
- Martini, F. H., del Romo, N. B., Canales, F. V., Tirado, F. V., & Fonollá, A. J. P. (2004). Atlas de anatomía humana. Pearson Educación.

Medina, A (2017). Características clínicas y pronósticos de los subtipos moleculares de cáncer de mama. Scielo. vol.34 no.3. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000300014

Meza, A. S., Arias, B. S., Quesada, A. G. S., Fernández, S. V., & Román, J. J. M. (2019). Cáncer de mama triple negativo: generalidades, situación en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 12(2).

Ministerio de Salud, (2017), el Plan Nacional para el Control del Cáncer (PNCC). https://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/consejo_nacional_cancer/DM_plan_nacional_para_la_preencion_y_control_del_cancer.pdf

Muñoz. M (2011) Los senos. Anatomía evolución y cuidados dermo-cosméticos,

Moraima Márquez, S., Lacruz, J. C., López, F., & Borges, R. (2012). Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 72(3), 152-160.

Nagore. A. (2019). Inmunoterapia como tratamiento del cáncer de mama. Universidad de Valladolid. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/40913/TFG-L2589.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Odalís, S. & Núñez, M. (2012). El tratamiento de quimioterapia y su impacto en los estilos de vida en pacientes con cáncer de mamas y su entorno familiar a realizarse en el hospital de Solca de la ciudad de Guayaquil durante el primer semestre del 2012 (Bachelor's thesis, Babahoyo: UTB, 2012).

Ottesen, L. Hughes, M. Mamet, R. Burstein, H. Edge, S. & Theriault, R (2013). Time trends in the use of adjuvant chemotherapy (CTX) and outcomes in women with T1N0 breast cancer (BC) in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Parker, C., & Damodaran, S., Bland K., & Hunt, K. (2020). Principios de Cirugía, 11e. Cap 17 McGraw-Hill (pp. 115-143) Mamas. <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2958§ionid=249859282>

Peter. R (2018) Introducción al cáncer, Manuales MSD,

Prieto, A. (2019) Cáncer de mama: tratamientos inmunológicos. Facultad de Medicina Universidad de Valladolid. P.1-6. https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/35607/revistas_uva_es_clinica_article_view_3079_2486.pdf?sequence=5&isAllowed=y

Puente. J, Velasco, G (2019). Qué es el cáncer y cómo se desarrolla. Sociedad Española de Oncología Médica <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?showall=1>

Quevedo, M. C., Barrios, Y. L., Céspedes, A. M. V., & Martén, R. A. (2016). Anemia en pacientes con cáncer expuestos a quimioterapia. MediSan, 20(8), 2001-2007.

Reyes, S., González, K., Rodríguez, C., Navarrete, C., Salazar, A., Villagra, A., & Hepp, M. I. (2020). Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Revista médica de Chile, 148(7), 970-982.

Rodríguez et al., (2017). Nutrición y Cáncer. Trabajo de Graduación, p. 7.

Rodríguez, A (2019) Nuevos fármacos, nuevos efectos secundarios: complicaciones de inmunoterapia del cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/cancer-inmunoterapia-investigacion-efectos-secundarios>

Rodríguez, E (2020) La inmunoterapia llegó para quedarse y darle batalla al cáncer, segunda causa de muerte en Costa Rica: El Observador.cr. <https://observador.cr/noticia/la-inmunoterapia-llego-para-quedarse-y-darle-batalla-al-cancer-segunda-causa-de-muerte-en-costa-rica/>

Salinas, M., Serrano, B., Soto, A. (2018). Cáncer de mama triple negativo: Generalidades, situación en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento. revista médica de la de la Universidad de Costa Rica. Vol. 12. <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/36232/36834>

Santaballa, A. (2020) Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología médica. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>

Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H & Husain, A. (2020). IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo)+ nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC).

Schmid P, Rugo H., Adams S, Schneeweiss A, Barrios C., Iwata H, et al. (2020) Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double - blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 de enero de 2020; 21 (1):44-59.

Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (2018). Platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) in triple-negative breast cancer (TNBC): A systematic review and

meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).
<https://meetinglibrary.asco.org/record/162952/abstract>

Sociedad Americana de Oncología Clínica (2018). Progression free survival (PFS) benefits of immuno-oncology agents (IOs) and implications for market cost-sharing inefficiencies.
<https://meetinglibrary.asco.org/record/178369/abstract>

Sociedad Americana de Oncología Clínica (2019). Immunotherapy-related toxicities: More common than originally reported. <https://meetinglibrary.asco.org/record/167306/abstract>

Sociedad Americana de Oncología Clínica (2019). Factores de riesgo de recurrencia del tumor de mama ipso lateral en pacientes con cáncer de mama triple negativo o HER2 positivo que lograron una respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante.
<https://meetinglibrary.asco.org/record/190973/abstract>

Soriano, J. (2019). Diseño, desarrollo y caracterización de formas de dosificación tópicas frente a la amenaza NRBQ: agentes radiológicos.

Souza, B., Morales, J., Inocenti, A., Santos, M., Silva, A., & Miasso, A. (2014). Mujeres con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapéuticos: síntomas depresivos y adhesión al tratamiento. *Revista latinoamericana de enfermagem*, 22(5), 866-873

Tejerina. A, Escalonilla. A, Tejerina. B, Rabadán. F (2010). Fisiología de la mama, cap. 86 (4. ed)
<http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134371181>

Universidad de Costa Rica, UCR, (2019). Cáncer de mama triple negativo: generalidades, situación en costa rica y nuevas tendencias para su tratamiento. *Revista médica*. Vol. 12, (Núm. 2) P.1-12.
<https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/download/36232/36834/>

- Universidad de Costa Rica, UCR, (2020). El cáncer requiere un vecindario correcto para prosperar. P.1-3. <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2020/03/23/apasionados-de-la-salud-buscan-conocer-los-secretos-del-cancer-e-impulsar-nuevas-terapias.html>
- Valéz. V., Pérez, A (2010). Fisiología de la Glándula Mamaria y Lactancia. Unicef Chile. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/57947077/FISIOLOGIA_DE_LA_GLANDULA_MAMARIA_Y_LACTANCIA.
- Vargas. S (2016) ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN COSTA RICA. REVISTA MÉDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMÉRICA LXXIII (618. pp. 33-36 <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161f.pdf>
- Villareal, B. (2019). Anatomía de la glándula mamaria: Universidad de La Salle México, P.1-6. <https://diplomadomedico.com/anatomia-la-glandula-mamaria/>
- Yu, L. Y., Tang, J., Zhang, C. M., Zeng, W. J., Yan, H., Li, M. P., & Chen, X. P. (2017). New immunotherapy strategies in breast cancer. International journal of environmental research and public health, 14(1), 68.
- Zaharia, M., & Gómez, H. (2013). Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 30, 649-656.