



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA EN EL MANEJO
DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

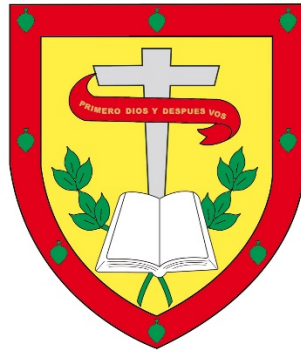
AUTOR: CAMILA ESTEFANÍA ABAD ESPINOZA

DIRECTOR: MÉD. JUAN CARLOS BERMEO ORTEGA, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**"ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA TERAPÉUTICA EN EL
MANEJO DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.**

REVISIÓN SISTEMÁTICA"

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: CAMILA ABAD ESPINOZA

DIRECTOR: MÉD. JUAN CARLOS BERMEO ORTEGA, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Camila Estefanía Abad Espinoza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302224969**. Declaro ser el autor de la obra: **“Actualización terapéutica en el manejo de cáncer de mama triple negativo. Revisión Sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **26 de Mayo de 2025**



Firmado electrónicamente por:
**CAMILA ESTEFANIA
ABAD ESPINOZA**

Camila Estefanía Abad Espinoza

C.I. 0302224969

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

MÉD. JUAN CARLOS BERMEO ORTEGA, ESP

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Actualización terapéutica en el manejo de cáncer de mama triple negativo. Revisión Sistemática**", realizado por: **Camila Estefanía Abad Espinoza** con documento de identidad: **0302224969**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.



Firmado electrónicamente por:
**JUAN CARLOS BERMEO
ORTEGA**

FIRMA

JUAN CARLOS BERMEO ORTEGA
C.I: 0104067913

DIRECTOR

AGRADECIMIENTO

A mi Dios, que me sostuvo en cada latido cuando sentí desfallecer, en el silencio de mis madrugadas de estudio y en el ruido de mis dudas, siempre estuvo. Esta meta es suya, porque sin su luz no habría encontrado mi camino.

A mi madre, mi motor, mi refugio y mi inspiración eterna. Gracias por ser la fuerza más grande en mi vida, por creer en mí siempre, y enseñarme con su ejemplo que la perseverancia y la fe pueden mover montañas. Sus manos, que han trabajado sin descanso, y su corazón, lleno de sacrificios silenciosos, han sido el cimiento sobre el cual he construido mis sueños. Este logro es es suyo, porque cada esfuerzo mío lleva impresa la huella de su dedicación y sus enseñanzas.

A mi hermana Enma, mi espejo y mi contraste, con quien comparto el pasado y también los sueños. Gracias por tus plegarias diarias, tus palabras simples que curan. tu presencia y apoyo constante que no necesita anuncio.

A mis pequeños rayos de sol, Amelia y Emilio, por su amor sin condiciones y que aún sin entenderlo, ni saberlo me han rescatado del vacío. Ustedes mi mayor fuente de inspiración y esperanza para seguir adelante, crecer y luchar.

A mis tíos, Luis Humberto y Mami Loli. En su casa en la que siempre encontré más que un techo, encontré un hogar que me abrazó en mis días más vulnerables y celebró conmigo en los momentos de logro. Luis Humberto, su serenidad y ejemplo me enseñaron que la verdadera fortaleza está en la calma, en la mirada que alienta sin juzgar, en los actos sencillos que dejan huella. Gracias por confiar en mí y por transmitirme con su vida el valor del compromiso silencioso, el que no se grita pero que construye. Mami Loli, su dulzura es una forma de medicina que sana sin recetas. En usted vi reflejado el amor que se da sin medida, el cariño que se cuele en los detalles, en una comida compartida, en una llamada a tiempo, en su capacidad inagotable de dar. Gracias por ser parte de mi vida, no como figuras ocasionales, sino como pilares que han sabido estar sin ruido donde más se necesita el amor.

A mi compañero de vida, has sido testigo de mis luchas más íntimas y de mis triunfos más grandes; has compartido lágrimas y risas, sueños y esperanzas, y aún en la incertidumbre, nunca dejaste de creer en nosotros. Este logro, es también tuyo, porque en cada página hay un pedazo de tu amor que me

sostuvo, de tu paciencia que me levantó y de tu confianza que me impulsó a seguir adelante. Gracias mi amor.

Y a ustedes, mis angelitos, quienes habitaron mi vientre por un tiempo breve, pero permanecen siempre en mi corazón. Su existencia me transformó, y me enseñó el valor de la esperanza en medio del dolor. Mis estrellas invisibles, mi promesa de seguir. Por ustedes, por lo que fueron, por lo que serán siempre en mí.

Con gratitud infinita,
Camila Abad Espinoza

Actualización terapéutica en el manejo de cáncer de mama triple negativo.

Revisión Sistemática

Camila Estefanía Abad Espinoza, Juan Carlos Bermeo Ortega

Universidad Católica de Cuenca, camila.abad@est.ucacue.edu.ec

Resumen

El carcinoma mamario triple negativo (TNBC) carece de receptores hormonales y el receptor HER2, presentando una agresividad biológica que desafía su manejo clínico. A pesar de la diversidad molecular dentro de los TNBC, su clasificación no tiene aplicación significativa en la práctica clínica. **Objetivo:** Analizar los métodos terapéuticos actuales del carcinoma mamario triple negativo en función de su receptibilidad al tratamiento y su asociación al pronóstico del mismo. **Metodología:** La investigación se centra en la epidemiología global del cáncer de mama, con énfasis en TNBC. Se emplea una estrategia de búsqueda exhaustiva de artículos científicos en diversas bases de datos, con criterios de inclusión y exclusión definidos. **Resultados:** El cáncer de mama constituye un problema de salud global, siendo TNBC más agresivo y prevalente en mujeres jóvenes. Se destaca la relación con sustancias químicas ambientales y factores modificables que afectan el riesgo de padecerlo. El TNBC se trata principalmente con quimioterapia, a base de platino, a pesar de los efectos secundarios significativos. **Conclusiones:** El TNBC presenta desafíos clínicos sustanciales debido a su agresividad y falta de receptores terapéuticos convencionales. Los métodos terapéuticos actuales, como la quimioterapia con compuestos de platino, han demostrado eficacia, pero sus efectos secundarios son considerables.

Palabras clave: cáncer de mama triple negativo, epidemiología, tratamiento, biomarcadores, medicina de precisión

*Therapeutic Update in the Management of Triple-Negative Breast Cancer:
A Systematic Review*

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) lacks hormone receptors and the HER2 receptor, presenting a biological aggressiveness that challenges clinical management. Despite the molecular diversity within TNBC, its classification has no significant application in clinical practice. **Objective:** To analyze the current therapeutic approaches for triple-negative breast cancer in terms of its responsiveness to treatment and its association with prognosis. **Methodology:** The research focuses on the global epidemiology of breast cancer, emphasizing TNBC. A comprehensive search strategy of scientific articles in various databases was employed, with defined inclusion and exclusion criteria. **Results:** Breast cancer is a global health issue, with TNBC being more aggressive and more prevalent among young women. A relationship is observed with environmental chemical substances and modifiable factors that influence the risk of developing it. TNBC is mainly treated with platinum-based chemotherapy despite its significant side effects. **Conclusions:** TNBC presents substantial clinical challenges due to its aggressiveness and lack of conventional therapeutic receptors. Current therapeutic approaches, such as chemotherapy with platinum compounds, have shown efficacy but carry considerable side effects.

Keywords: triple-negative breast cancer, epidemiology, treatment, biomarkers, precision medicine

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Introducción | 1 |
| Clasificación..... | 1 |
| Epidemiología..... | 1 |
| Tratamiento | 3 |
| Opciones de terapia..... | 5 |
| Cirugía:..... | 5 |
| Quimioterapia: | 6 |
| Radioterapia:..... | 7 |
| Inmunoterapia: | 8 |
| 2. Objetivos..... | 10 |
| Objetivo General..... | 10 |
| Objetivos específicos | 10 |
| 3. Métodos | 10 |
| Criterios de elegibilidad | 10 |
| Criterios de inclusión..... | 10 |
| Criterios de exclusión..... | 11 |
| Fuentes de información | 11 |
| Estrategia de búsqueda..... | 12 |
| Procesos de selección de los estudios..... | 13 |
| Proceso de extracción de los datos..... | 13 |
| 4. Resultados..... | 14 |
| 5. Discusión..... | 28 |

| | |
|----------------------|----|
| 6. Conclusiones..... | 32 |
| Bibliografía | 34 |

1. Introducción

Clasificación

Este grupo de cánceres de mama triple negativo es muy diverso, incluyendo subtipos histológicos con un pronóstico favorable, como el carcinoma adenoide quístico, pero también variantes más agresivas, como el carcinoma metaplásico. Dentro de los cánceres de mama triple negativo, el subtipo basal, definido por la clasificación PAM50, es el más predominante. De hecho, más del 90% de los cánceres tipo basal son también de triple negativo, y, al mismo tiempo, el subtipo basal es el más común entre los cánceres de mama triple negativo. A pesar de esta diversidad, los cánceres de mama triple negativo se han subdividido en cuatro grupos adicionales basados en la expresión génica. Sin embargo, hasta la fecha, esta subclasificación no ha tenido una aplicación significativa en la práctica clínica(1)

Epidemiología

El cáncer de mama constituye un problema de salud significativa en todo el mundo, siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres. Aunque el cáncer de mama triple negativo es menos frecuente que otros subtipos de cáncer de mama, es más agresivo y tiende a afectar a mujeres más jóvenes, lo que conlleva una mayor tasa de recurrencia temprana y una mayor mortalidad en comparación con otros tipos de cáncer de mama. En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es la forma más común de cáncer y se ubica como la segunda causa de muerte por cáncer a nivel global. Esta enfermedad puede manifestarse de diversas maneras y está influenciada por varios factores. Se estima que en 2012 se diagnosticaron alrededor de 1.67 millones de nuevos casos en todo el mundo, representando un cuarto del total de diagnósticos de cáncer en ese período(2).

Desde una perspectiva demográfica, es evidente que las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama varían según la región geográfica, el grupo étnico y el nivel socioeconómico. Según los datos del informe GLOBACAN 2012, en América del Norte, la tasa de incidencia de cáncer de mama ajustada por edad es de 91.6 casos por cada 100,000 mujeres, mientras que la tasa de mortalidad estandarizada por edad es de 14.8 casos por cada 100,000 mujeres(2).

En Estados Unidos, a pesar de que el cáncer de mama sigue siendo responsable de más de 40,000 muertes anuales, la tasa de mortalidad ha experimentado una disminución constante en las últimas dos décadas. Se proyecta que para la década de 2020-2030, el cáncer de mama mantendrá su posición como el cáncer más común junto con el cáncer de pulmón y próstata, aunque su tasa de mortalidad se espera que disminuya por debajo de la de cánceres como el de páncreas e hígado(2).

En países europeos, la tendencia es similar a la de Estados Unidos, con el cáncer de mama siendo la principal neoplasia en las mujeres, afectando a más de una de cada 10 mujeres y representando el 28.8% de todos los cánceres femeninos. En América Latina, la tasa de incidencia de este cáncer es notablemente alta y está en aumento, anticipando un incremento significativo en las próximas décadas. Por desgracia, esta situación se agrava debido a la disparidad en el acceso a servicios de salud, diagnóstico y detección, especialmente en comunidades de minorías étnicas, además de la falta de un registro nacional de cáncer en varios países (2).

La incidencia del cáncer de mama triple negativo (CMTN) es alta en mujeres menores de 40 años y es más prevalente en mujeres afroamericanas, seguidas por mujeres de origen hispanico. En América Latina, el CMTN representa una proporción significativa de las muertes por cáncer de mama en pacientes menores de 45 años, con tasas de prevalencia variables en la región, siendo más altas en países como México y Perú (2).

La relación entre las sustancias químicas ambientales y el cáncer de mama es un tema relevante. Múltiples factores modificables, como las hormonas farmacéuticas, el sedentarismo, el consumo de alcohol, el aumento de peso después de la menopausia, la nuliparidad, la maternidad tardía y la no lactancia, tienen un impacto en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Además, la exposición a sustancias químicas ambientales, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y los bifenilos policlorados (PCB), en combinación con ciertos polimorfismos genéticos, se ha relacionado con el cáncer de mama (2).

Los productos químicos que actúan a través de mecanismos genotóxicos, alterando el material genético de las células, pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. La radiación ionizante, por ejemplo, se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando la exposición ocurre en edades tempranas. Además, la exposición a sustancias químicas disruptoras endocrinas en las primeras etapas de la vida puede alterar el desarrollo de las glándulas mamarias y aumentar la susceptibilidad al cáncer de mama en la edad adulta (2).

La relación entre la exposición a estas sustancias y el cáncer de mama es un tema de investigación activo y un desafío importante en la prevención de esta enfermedad. Los cambios demográficos, el envejecimiento de la población y el aumento de la incidencia de cáncer de mama son factores que influyen significativamente en la tasa de mortalidad en América Latina y el Caribe. Se prevé un aumento en el número de mujeres mayores de 60 años y, como consecuencia, un aumento en el número de muertes por cáncer de mama en la región para el año 2030 (2).

Tratamiento

El estadio en el que se encuentra el cáncer de mama en el momento del diagnóstico es un indicador crucial del pronóstico. Cuando el cáncer de mama se ha vuelto metastásico, generalmente se considera incurable, y la mayoría de las mujeres con esta condición no sobreviven más de cinco

años desde el momento del diagnóstico metastásico. Otro factor determinante del pronóstico es el subtipo biológico del cáncer de mama. Uno de estos subtipos, el cáncer de mama triple negativo (TNBC), se caracteriza por la falta de expresión de receptores de estrógeno (ER), progesterona (PgR) y el receptor epidérmico humano 2 (HER2)(3).

El TNBC representa aproximadamente entre el 12% y el 17% de todos los casos de cáncer de mama y se asocia con una menor supervivencia y un mayor riesgo de recurrencia. La mediana del tiempo de supervivencia para mujeres con diagnóstico de TNBC metastásico es de aproximadamente un año desde el diagnóstico metastásico. En estos casos, la quimioterapia suele considerarse como la primera opción de tratamiento, especialmente cuando el cáncer es resistente a las hormonas o se espera que lo sea(3) .

Los compuestos de platino, que son agentes alquilantes, han demostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer de mama metastásico desde la década de 1970. Sin embargo, su uso conlleva una mayor toxicidad y dificultades en la administración en comparación con otros agentes de quimioterapia. Los tres compuestos de platino más comúnmente utilizados para tratar el cáncer de mama son el cisplatino, el carboplatino (ambos compuestos divalentes) y el oxaliplatino (un compuesto tetravalente)(3).

El cisplatino y el carboplatino han demostrado beneficios en el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el de pulmón, testículo, cabeza y cuello, vejiga y ovario. Por otro lado, el oxaliplatino se emplea a menudo en tumores resistentes al cisplatino y carboplatino. La evidencia más reciente sugiere que los beneficios del oxaliplatino pueden deberse a su menor toxicidad y su capacidad de combinarse con otros fármacos, en lugar de una resistencia cruzada incompleta con otros agentes de platino(3).

A pesar de la eficacia de los agentes de platino, su uso a menudo se asocia con efectos secundarios significativos, como náuseas, vómitos, mielosupresión (disminución de las células sanguíneas), neuropatía periférica, nefrotoxicidad, ototoxicidad y otros. Se cree que estos compuestos funcionan al dañar el ADN celular y causar enlaces cruzados entre hebras de ADN, lo que lleva a la muerte de las células cancerosas(3).

En el caso de TNBC, se ha planteado la hipótesis de que las vías disfuncionales de BRCA1 pueden hacer que estas células sean más sensibles a los agentes de platino que se dirigen a las células con deficiencias en la reparación del ADN por recombinación homóloga. Esta investigación continúa arrojando luz sobre la eficacia de los agentes de platino en el tratamiento de esta forma agresiva de cáncer de mama.(3)

Opciones de terapia

Cuando se trata del cáncer de mama triple negativo, es esencial entender las diversas opciones terapéuticas disponibles:

Cirugía:

Lumpectomía: En este procedimiento, se extrae únicamente el tumor y una pequeña cantidad de tejido circundante. Este enfoque más conservador tiene la ventaja de preservar gran parte de la mama, y se considera especialmente adecuado para tumores más pequeños.

Mastectomía: La mastectomía implica la extirpación completa de la mama. Puede ser unilateral (una sola mama) o bilateral (ambas mamas). La elección entre lumpectomía y mastectomía dependerá del tamaño del tumor, la etapa del cáncer y, por supuesto, de las preferencias del paciente.

Cirugía axilar: Ya sea que se emplee una técnica de ganglio centinela o disección axilar, esto no solo ayuda a determinar si el cáncer se ha propagado a estas áreas, sino que también es crucial para establecer el estadio del cáncer y guiar las decisiones de tratamiento subsiguientes.

Quimioterapia:

La quimioterapia es un tratamiento sistémico que utiliza medicamentos administrados por vía intravenosa o por vía oral para atacar y eliminar las células cancerosas. Puede administrarse antes de la cirugía, conocida como quimioterapia neoadyuvante, para reducir el tamaño del tumor, o después de la cirugía, llamada quimioterapia adyuvante, con el fin de eliminar cualquier célula cancerosa residual.

La quimioterapia con CMTN es un tratamiento oncológico que combina tres medicamentos: Ciclofosfamida, Metotrexato y 5-Fluorouracilo. Estos fármacos se utilizan para combatir diferentes tipos de cáncer, como el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer de ovario y otros.

- **Ciclofosfamida:** Es un agente alquilante que interfiere con la replicación del ADN en las células cancerosas, lo que lleva a su muerte. Es especialmente eficaz en el tratamiento de linfomas, leucemias y tumores sólidos.
- **Metotrexato:** El Metotrexato es un antimetabolito que inhibe la síntesis del ADN y el ARN, lo que restringe el crecimiento de las células cancerosas. Se utiliza en una amplia gama de cánceres, incluyendo los de mama, pulmón, cabeza y cuello, entre otros.
- **5-Fluorouracilo (5-FU):** El 5-FU es un antimetabolito que actúa interfiriendo con la síntesis del ADN y el ARN en las células cancerosas. Es particularmente eficaz en el tratamiento de cánceres gastrointestinales, como el cáncer colorrectal.

La quimioterapia con CMTN se administra generalmente en ciclos, con períodos de descanso entre cada ciclo para permitir que el cuerpo se recupere de los efectos secundarios. La elección de esta combinación de medicamentos y la duración del tratamiento dependerán del tipo de cáncer, su estadio y la respuesta del paciente al tratamiento(4).

Radioterapia:

La radioterapia es un tratamiento médico que utiliza radiación de alta energía para dañar o destruir células cancerosas. En el caso del cáncer de mama, la radioterapia se utiliza comúnmente como parte del tratamiento, ya sea después de la cirugía o en algunos casos específicos, antes de la cirugía. Aquí tienes información más detallada sobre la radioterapia para el cáncer de mama:

Indicaciones:

Radioterapia postoperatoria (adyuvante): Después de una cirugía, como una mastectomía o una lumpectomía, la radioterapia se puede utilizar para tratar el área del seno donde se extirpó el tumor. Esto ayuda a destruir cualquier célula cancerosa residual y reduce el riesgo de recurrencia local.

Radioterapia preoperatoria (neoadyuvante): En algunos casos, especialmente cuando el tumor es grande, la radioterapia se administra antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor. Esto puede facilitar la extirpación quirúrgica o permitir una cirugía conservadora de la mama (lumpectomía) en lugar de una mastectomía.

Radioterapia paliativa: En etapas avanzadas del cáncer de mama, la radioterapia se utiliza para aliviar síntomas como dolor o para reducir el tamaño de un tumor que está causando molestias.

Procedimiento:

Planificación: Antes de comenzar la radioterapia, se realiza una planificación detallada. Esto implica imágenes médicas, como tomografías computarizadas o resonancias magnéticas, para

identificar el área que necesita ser tratada. Los especialistas en radioterapia diseñarán un plan de tratamiento personalizado.

Sesiones de tratamiento: La radioterapia se administra en una sala especializada, y el paciente generalmente se acuesta sobre una mesa. Se utilizan máquinas de radioterapia, como aceleradores lineales, para dirigir la radiación de manera precisa al área afectada.

Duración y frecuencia: La radioterapia para el cáncer de mama generalmente se administra en sesiones diarias de lunes a viernes durante varias semanas. La duración y la cantidad de sesiones varían según el tipo y la etapa del cáncer, así como el enfoque terapéutico.

Efectos secundarios:

La radioterapia puede tener efectos secundarios, que varían de persona a persona. Los efectos secundarios comunes pueden incluir fatiga, irritación o enrojecimiento de la piel en la zona tratada, sensibilidad en el seno, cambios en la pigmentación de la piel, o en casos raros, problemas a largo plazo en el tejido mamario o el pulmón.

Es importante que el equipo de atención médica explique los posibles efectos secundarios y cómo manejarlos durante el tratamiento. En general, la mayoría de los efectos secundarios desaparecen después de la finalización de la radioterapia.

La radioterapia para el cáncer de mama es un enfoque importante en la atención integral de las pacientes, y su uso específico depende de la situación individual de cada paciente y de las decisiones tomadas por su equipo médico(5).

Inmunoterapia:

La inmunoterapia ha surgido como una prometedora opción de tratamiento en el cáncer de mama triple negativo (CBTN), un subtipo agresivo que no responde a tratamientos hormonales ni terapias dirigidas. Este enfoque se ha centrado en pacientes con CBTN debido a su propensión a tener una

alta carga de mutaciones y una respuesta inmunológica más activa. En ensayos clínicos, se han utilizado medicamentos inmunoterapéuticos, como el pembrolizumab o el atezolizumab, que pertenecen a la categoría de inhibidores de punto de control inmunológico.

Aunque el enfoque principal ha estado en el CBTN, la inmunoterapia también se ha investigado en otros subtipos de cáncer de mama, como el HER2-positivo y el de receptores hormonales positivos. Sin embargo, los resultados en estos subtipos no han sido tan definitivos como en el CBTN.

El mecanismo de acción de la inmunoterapia radica en bloquear proteínas específicas que impiden que las células inmunitarias identifiquen y ataquen a las células cancerosas. Al bloquear estas proteínas, se libera el sistema inmunológico, permitiendo una respuesta más efectiva contra el cáncer.

Si bien la inmunoterapia ha demostrado promesa en el CBTN, generando respuestas duraderas en algunos pacientes, no todos responden de la misma manera, y los resultados pueden variar según factores individuales. En cuanto a los efectos secundarios, la inmunoterapia puede provocar reacciones autoinmunes, que resultan de una respuesta inmunológica excesiva. Estos efectos secundarios pueden incluir fatiga, erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales, y en casos graves, pueden afectar varios órganos. Es fundamental que los pacientes sean vigilados de cerca durante el tratamiento para detectar y manejar estos efectos secundarios.

La disponibilidad de la inmunoterapia para el cáncer de mama puede variar según la ubicación y las aprobaciones regulatorias. Los pacientes interesados en esta opción deben dialogar con su oncólogo para determinar su idoneidad y explorar posibles ensayos clínicos. La inmunoterapia sigue siendo un área de investigación activa en la lucha contra el cáncer de mama, y las decisiones

sobre su uso deben basarse en la evaluación individual de cada paciente y en la orientación de su equipo médico(6).

2. Objetivos

Objetivo General

- Analizar los métodos terapéuticos actuales del carcinoma mamario triple negativo en función de su receptibilidad al tratamiento y su asociación al pronóstico del mismo.

Objetivos específicos

- Caracterizar el cáncer de mama triple negativo.
- Reconocer los tipos de tratamiento y el nivel de eficacia en el cáncer de mama triple negativo.
- Identificar la sobrevida libre de enfermedad, en base al tratamiento sistémico.
- Validar la calidad de evidencia científica de estudios incluidos en la revisión.

3. Métodos

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Artículos científicos publicados en los últimos 5 años de tipo observacionales y experimentales, prospectivos y retrospectivos, referentes a cáncer de mama, focalizado en triple negativo, el tratamiento de este y su pronóstico post terapéutico, expresión genética e información netamente relacionada con el tema. Publicaciones que validen grados IA, IIA, IB, IIB de evidencia según su análisis y la sensibilidad junto a la especificidad que de sus pruebas para los resultados.

La búsqueda se centrará en artículos científicos publicados en los últimos 5 años que aborden el cáncer de mama, con un enfoque específico en el cáncer de mama triple negativo. Se incluirán estudios de tipo observacional y experimentales, tanto prospectivos como retrospectivos. Estos artículos deben proporcionar información relevante sobre el tratamiento del cáncer de mama triple negativo y su pronóstico después de la terapia, así como abordar la expresión genética relacionada con el tema desde enero del 2018 hasta el año 2023.

Criterios de exclusión

Se llevará a cabo una búsqueda exhaustiva de revisiones sistemáticas y artículos científicos publicados antes de enero del año 2018. Estos estudios serán de tipo empírico y no habrán sido validados previamente. Se centrarán en neoplasias que no estén relacionadas con el tema específico de interés. Para su inclusión, estos artículos deberán cumplir con los criterios de validación de grados IIA y IIB de evidencia, de acuerdo con un análisis cuidadoso de su contenido.

La búsqueda no se limitará a un idioma predeterminado, sino que se considerarán publicaciones en otros idiomas. El propósito de esta búsqueda es identificar estudios que no sean pertinentes para el tema de interés, en este caso, las neoplasias relacionadas con el cáncer de mama triple negativo. Estos estudios tendrán un nivel más bajo de calidad de evidencia y se utilizarán para descartar información que no sea relevante en la revisión.

Fuentes de información

La búsqueda se llevará a cabo en diversas bases científicas. Para estudios publicados en América Latina, se consultará Scielo. Para publicaciones de América del Norte, se utilizarán PUBMED y Cochrane, y para información relacionada con la región europea, SCOPUS y Elsevier serán fuentes de referencia. La búsqueda se realizará en un contexto internacional y nacional, y se utilizarán

palabras clave específicas, como expresión genética, sobrevida, supervivencia y cáncer de mama triple negativo. Se recopilará información actualizada desde el primero de enero del año 2018 hasta 2023 para garantizar que la evidencia esté al día.

Estrategia de búsqueda

La revisión sistemática presentada en este documento se fundamentó en la guía PRISMA, una metodología especialmente empleada en textos de carácter médico o en el ámbito de la salud (12). Dicha guía proporciona una serie de pasos a seguir para llevar a cabo una revisión literaria adecuada, centrada en cumplir con los objetivos planteados en la investigación. Además, el uso de la declaración PRISMA y sus extensiones para redactar informes de revisión y completar las listas de verificación de PRISMA probablemente facilite a los revisores y lectores comprender lo que los autores realizaron y descubrieron, al tiempo que optimiza la calidad de los informes y agiliza el proceso de revisión por pares (13).

La búsqueda de artículos se llevó a cabo en las bases de datos de PubMed, Scopus, Cochrane y Elsevier seleccionadas por su contenido científico de alta calidad, lo que otorga confianza y seguridad a los lectores respecto a la fiabilidad de la información del estudio. La última búsqueda se efectuó el 6 de febrero de 2023, y el intervalo de tiempo considerado para la recopilación de datos abarcó desde 2013 hasta 2023, extrayendo así la información más relevante de la última década. La estrategia de búsqueda incluyó diversas cadenas de términos, combinando palabras clave y operadores booleanos. A continuación, se detallan las cadenas utilizadas específicamente para la base de datos PubMed:

Para la base de datos PubMed las cadenas fueron: ((Therapeutic update) AND (prognosis)) AND (triple negative breast cancer)

Base de datos Scopus:

Procesos de selección de los estudios

El proceso de selección de artículos empezó con el empleo de filtros en las bases de datos utilizada. Estos filtros se aplican para poder delimitar la búsqueda a documentos de acceso libre, ensayos de caso, metaanálisis, entre otros. Además, se establece un periodo de tiempo entendido desde enero de 2018 hasta 2023.

Proceso de extracción de los datos

- Lista de los datos
- Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales
- Medidas del efecto
- Métodos de síntesis
- Evaluación del sesgo en la publicación
- Evaluación de la certeza de la evidencia

4. Resultados

Tabla 1 *Caracterizar el cáncer de mama triple negativo.*

| | Título y cita | Conclusión | Características |
|---|---|--|--|
| 1 | El circRNA derivado de Myc promueve el cáncer de mama triple negativo (7) | CircMyc está regulado al alza en el cáncer de mama triple negativo (TNBC) CircMyc promueve la tumorigénesis del TNBC mediante la reprogramación metabólica | Negativo para el receptor de estrógenos (ER) Negativo para el receptor de progesterona (PR) Negativo para el receptor HER2 |
| 2 | Tumor suppressor miR-218 directly targets epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in triple-negative breast cancer, sensitizing cells to irradiation (8) | El miR-218 y el EGFR están inversamente correlacionados en el cáncer de mama triple negativo. La regulación positiva del miR-218 y la reducción del EGFR favorecen la radiosensibilización. | El cáncer de mama triple negativo carece de expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y HER2/neu. Por lo general, es más agresivo y tiene un pronóstico más precario en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. |
| 3 | A novel eight-gene Immune Cell-Associated Predictive Gene model to predict recurrence in triple-negative breast cancer (9) | Se desarrolló un nuevo modelo predictivo basado en genes marcadores de células inmunitarias para predecir eficazmente las recaídas en los pacientes con TNBC. El grupo de bajo riesgo mostró una mayor infiltración de células T CD8+ y linfocitos infiltrantes en los tumores (TIL), mientras que el grupo de alto riesgo tendió a tener valores más altos de deficiencia de recombinación homóloga (HRD). | Deficiencia de la expresión de los receptores de estrógenos o progesterona (ER o PR) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Comportamiento más agresivo y alta tasa de recurrencia. |
| 4 | Trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2) expression in triple-negative breast cancer (10) | La expresión de TROP2 en el TNBC es similar independientemente del tratamiento o el tipo de tumor. La expresión de TROP2 es un factor de mal pronóstico en el TNBC metastásico. | El TNBC carece de expresión del receptor de estrógenos (ER) y del receptor de progesterona (PR) El TNBC no sobreexpresa el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) |
| 5 | Los análisis de Surfaceome descubren CD98hc como un (11) | El enfoque multiómico identifica los posibles objetivos del ADC en el TNBC | Falta de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) |

| | | | | |
|----|--|------|---|---|
| 11 | <p>Immunogenomic profiling and pathological response results from a clinical trial of docetaxel and carboplatin in triple-negative breast cancer Phase II study of eribulin in combination with gemcitabine for the treatment of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (ERIGE trial). Clinical and pharmacogenetic results on behalf of the Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC)</p> | (17) | <p>Los valores basales más altos de TIL y CD8 estromales se asociaron con la PCR (respuesta patológica completa). El TNBC se caracteriza por un pronóstico más precario y la quimioterapia sigue siendo la principal terapia sistémica.</p> | <p>Ausencia de expresión de los receptores ER, PR y HER2 Peor pronóstico en comparación con otros subtipos</p> |
| 12 | <p>Evaluating the efficacy of a priming dose of cyclophosphamide prior to pembrolizumab to treat metastatic triple negative breast cancer</p> | (18) | <p>La combinación de eribulina y gemcitabina mostró una actividad prometedora El análisis de los datos del SNP puede ser un enfoque fiable</p> | <p>Alta proliferación celular Resistencia a la quimioterapia Pronóstico desfavorable</p> |
| 13 | <p>Phase I Study of the Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitor Navoximod (GDC-0919) Administered with PD-L1 Inhibitor (Atezolizumab) in Advanced Solid Tumors</p> | (19) | <p>Eficacia de la dosis inicial de ciclofosfamida antes del pembrolizumab Evaluación de los resultados del tratamiento y de los efectos adversos</p> | <p>Carece de expresión del receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) Con frecuencia hace metástasis en los pulmones y el cerebro</p> |
| 14 | <p>Phase I Study of the Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitor Navoximod (GDC-0919) Administered with PD-L1 Inhibitor (Atezolizumab) in Advanced Solid Tumors</p> | (20) | <p>El navoximod demostró un perfil farmacocinético lineal y una disminución del Kyn plasmático al aumentar las dosis. En general, la combinación de navoximod y atezolizumab se toleró bien.</p> | <p>El cáncer triple negativo carece de expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y HER2/neu. Por lo general, es más agresivo y tiene opciones de tratamiento limitadas.</p> |

Nota: *Elaboración propia*

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) se caracteriza por la ausencia de tres receptores específicos: el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Esta triple negatividad implica que los tratamientos dirigidos a estos receptores no son efectivos, lo que contribuye a la agresividad y a un pronóstico más desafiante de este tipo de cáncer de mama. Además, el TNBC exhibe comportamientos biológicos distintivos, como una mayor tendencia a la recurrencia, una alta tasa de mortalidad en comparación con otros subtipos de cáncer de mama, y una propensión a la metastasis, particularmente en pulmones y cerebro. Diversos estudios han explorado aspectos moleculares, inmunológicos y genéticos del TNBC, identificando posibles objetivos terapéuticos y enfoques personalizados para mejorar la eficacia del tratamiento en esta forma específica de cáncer de mama.

Tabla 2 Reconocer los tipos de tratamiento y el nivel de eficacia en el cáncer de mama triple negativo.

| | Título y cita | Tratamiento | Eficacia |
|---|---|--|---|
| 1 | Phase I Study of the Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitor Navoximod (GDC-0919) Administered with PD-L1 Inhibitor (Atezolizumab) in Patients with Advanced Solid Tumors | (20) Navoximod (inhibidor de la IDO1) administrado por vía oral cada 12 horas durante 21 días consecutivos El atezolizumab (inhibidor de la PD-L1) se administra mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas | Actividad observada a todos los niveles de dosis en varios tipos de tumores En 6 pacientes con aumento de dosis se obtuvo una respuesta parcial (PR) 10 pacientes con expansión lograron una RP o una respuesta completa (CR) La dosis baja de Cy no fue eficaz para agotar los niveles T antes del tratamiento con antiPD1. |
| 2 | Evaluating the efficacy of a priming dose of cyclophosphamide prior to pembrolizumab to treat metastatic triple negative breast cancer | (19) Dosis inicial de ciclofosfamida Pembrolizumab (terapia contra la PD1) | La combinación no alcanzó el aumento preespecificado de 1 mes de la SSP. La CBR y la respuesta se correlacionaron con la toxicidad inmunológica. La respuesta de las células B puede ser importante en la respuesta inmunitaria al tratamiento con ICI. No se ha proporcionado información sobre la eficacia global del tratamiento. |
| 3 | Phase II study of eribulin in combination with gemcitabine for the treatment of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (ERIGE trial). Clinical and pharmacogenetic results on behalf of the Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) | (18) Combinación de eribulina (0,88 mg/m ²) y gemcitabina (1000 mg/m ²) | Se observó una tasa de respuesta global (ORR) del 37,3% en los pacientes Tasa de respuesta completa del 2,4% y tasa de respuesta parcial del 34,9% Tasa de beneficio clínico del 48,8% |

| | | | | |
|---|--|------|--|---|
| 4 | Immunogenomic profiling and pathological response results from a clinical trial of docetaxel and carboplatin in triple negative breast cancer | (17) | Tratamiento con IL-7 para mejorar las tasas de respuesta patológica completa (pCR). | Solo entre el 30 y el 50% de los pacientes lograron la PCR con el tratamiento. |
| 5 | Changes in T- cell subsets and clonal repertoire during chemoimmunotherapy with pembrolizumab and paclitaxel or capecitabine for metastatic triple-negative breast cancer | (16) | Quimioinmunoterapia con pembrolizumab y paclitaxel o capecitabina Régimen de antraciclina y ciclofosfamida (ddAC) con dosis altas | El tratamiento con pembrolizumab y paclitaxel o capecitabina ha demostrado ser eficaz para mejorar los resultados y la supervivencia sin progresión en los pacientes con mTNBC, |
| 6 | New Approaches in Breast Cancer Therapy Through Green Nanotechnology and Nano-Ayurvedic Medicine – Pre-Clinical and Pilot Human Clinical Investigations | (21) | Nanotecnología verde y medicina nano-ayurvédica para el tratamiento del cáncer de mama Medicamento Nano Swarna Bhasma (NSB) a base de nanopartículas de oro | El fármaco a base de nanopartículas de oro de la medicina nano-ayurvédica NSB es muy eficaz para controlar los tumores de mama. El fármaco NSB mostró beneficios clínicos del 100% en la terapia adyuvante |
| 7 | Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study | (15) | Tratamiento neoadyuvante con carboplatino con área inferior a la curva 2 y 125 mg/m ² de nab-paclitaxel por vía intravenosa (i.v.) los días 1 y 8, sin atezolizumab o con 1200 mg por vía intravenosa el día 1. | La adición de atezolizumab no aumentó significativamente la tasa de PCR. |
| 8 | A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial | (14) | Seis ciclos de carboplatino (AUC 6) Seis ciclos de docetaxel (100 mg/m ²) | El carboplatino y el docetaxel demostraron una toxicidad consistente con sus perfiles de seguridad conocidos. |

| | | | | |
|----|---|------|--|---|
| 9 | Tumor suppressor miR-218 directly targets epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in triple-negative breast cancer, sensitizing cells to irradiation | (8) | Sobreexpresión de miR-218 Derribo del EGFR Combinación de la sobreexpresión del miR-218 y la desactivación del EGFR | La eficacia del tratamiento aumentó significativamente con el silenciamiento adicional del EGFR. |
| 10 | Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress | (22) | Terapia endocrina Tratamiento del HER2 Inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y agentes genotóxicos como el cisplatino. Inhibidores de la mTOR e inhibidores de los factores de crecimiento, como el lapatinib, el gefitinib y el cetuximab. Inhibidores de mTOR o fármacos que actúan sobre la transición epitelio-mesenquimal. Inhibidores de la PI3K, antagonistas del Src o fármacos antiangiogénicos como el dasatinib. Inhibidores del punto de control inmunitario, como los inhibidores de la PD1, la PDL1 y la CTLA-4. Terapia contra los receptores de andrógenos (AR) | La terapia endocrina y el tratamiento del HER2 no son eficaces para el TNBC debido a la falta de expresión de los receptores de estrógenos (ER), de progesterona (PR) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) Los inhibidores de la PARP y los agentes genotóxicos como el cisplatino han demostrado su eficacia. Los inhibidores de mTOR, de la PI3K y el punto de control inmunitario han demostrado su eficacia. Los tratamientos contra la AR, han demostrado beneficios clínicos. |
| 11 | Recent treatment progress of triple negative breast cancer | (23) | Terapia nutricional y privación de cistina para desencadenar la necrosis de las células tumorales. Terapia dirigida con miARN, pero el uso combinado de miARN | El lncRNA muestra una mejor especificidad que el miRNA, por lo que se necesitan más estudios. |
| 12 | Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer | (24) | Sacituzumab govitecan (conjugado anticuerpo-fármaco) Quimioterapia con un solo fármaco (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina) | El porcentaje de pacientes con una respuesta objetiva fue mayor con el sacituzumab govitecán que con la quimioterapia. |
| 13 | Triple negative breast cancer: emerging therapeutic | (25) | Monoterapias dirigidas a los TK y NRTK. El inhibidor de la PARP, olaparib. | Las monoterapias dirigidas a los TK y NRTK tienen tasas de respuesta bajas. |

| | | | | |
|----|--|------|---|---|
| | modalities and novel combination therapies | | | Los ensayos clínicos sobre la PARPi y las inmunoterapias han arrojado resultados alentadores. La focalización conjunta de múltiples cascadas de señalización mejora la eficacia del tratamiento. La quimioterapia a base de platino mostró un beneficio significativo al lograr una respuesta patológica completa (pCR) en las primeras etapas del TNBC. La combinación de platino y taxanos mejoró las tasas de PCR en el TNBC. El tratamiento a base de platino no mostró una ventaja significativa en cuanto a la supervivencia sin progresión (SSP) en el TNBC metastásico. |
| 14 | Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review | (26) | La quimioterapia a base de platino. Tratamiento neoadyuvante del TNBC. La combinación de platino y taxanos. | La quimioterapia neoadyuvante y adyuvante y la radioterapia mostraron un beneficio neto en cuanto a la supervivencia sin episodios |
| 15 | Clinicopathological, Treatment and Event-Free Survival Characteristics in a Moroccan Population of Triple-Negative Breast Cancer | (27) | La quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y la radioterapia | |

Nota: *Elaboración propia*

El uso de inhibidores de IDO1 y PD-L1 (Navoximod y Atezolizumab) demostró actividad en varios tumores (20). La combinación de ciclofosfamida y pembrolizumab en cáncer de mama metastásico no alcanzó el aumento esperado en la supervivencia sin progresión (19).

Por otra parte, la combinación de eribulina y gemcitabina mostró una tasa de respuesta global del 37.3% (18). Sin embargo, el tratamiento con docetaxel y carboplatino para TNBC tuvo tasas de respuesta patológica completa limitadas (17). Además, la quimioinmunoterapia con pembrolizumab y agentes como paclitaxel o capecitabina demostró eficacia en mejorar resultados y supervivencia sin progresión (16).

En cuanto a la nanotecnología y medicina nano-ayurvédica (Nano Swarna Bhasma) mostraron alta eficacia en el control de tumores (21). También, la adición de atezolizumab al tratamiento neoadyuvante no aumentó significativamente la tasa de respuesta patológica completa (15).

Se explica que el uso de miR-218 y la desactivación de EGFR aumentaron la eficacia del tratamiento en TNBC (8). Además, terapias dirigidas como inhibidores de PARP, mTOR y tratamientos contra receptores de andrógenos demostraron beneficios clínicos (22).

La quimioterapia a base de platino mejoró las tasas de respuesta patológica completa en TNBC (26). También, tratamientos con sacituzumab govitecan mostraron una mayor respuesta objetiva en comparación con la quimioterapia sola (24). En otro estudio, la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante junto con radioterapia benefició la supervivencia sin eventos (27).

Tabla 3 Identificar la sobrevida libre de enfermedad, en base al tratamiento sistémico.

| | Título y cita | Sobrevida |
|---|---|--|
| 1 | Phase II study of eribulin in combination with gemcitabine for the treatment of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (ERIGE trial). Clinical and pharmacogenetic results on behalf of the Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC) | (18) Mediana de supervivencia sin progresión (SSP) de 5,1 meses Mediana de supervivencia global (OS) de 14,5 meses |
| 2 | Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer | (24) El sacituzumab govitecan mostró un beneficio significativo en la supervivencia general y sin progresión. |
| 3 | Trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2) expression in triple-negative breast cancer | (10) La puntuación H de TROP2 fue un factor independiente de mal pronóstico para la supervivencia general en la cohorte 3. |
| 4 | CDKN2A-mediated molecular subtypes characterize the hallmarks of tumor microenvironment and guide precision medicine in triple-negative breast cancer | (13) El modelo de pronóstico derivado de CDKN2A mostró una alta precisión en la predicción de la supervivencia. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró una diferencia en la supervivencia entre los grupos con puntuaciones de riesgo bajas y altas. |
| 6 | Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer | (28) Tasa de supervivencia global a 5 años del TNBC: 81,28% Tasa de supervivencia global a 5 años de personas que no son TNBC: 86,50% Tasa de supervivencia global a 5 años de la mTNBC: 10,81% |
| 7 | Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis | (29) La tasa de supervivencia a 5 años en todos los casos fue del 92% Los factores de metástasis a distancia fueron la invasión linfática y la falta de tratamiento sistémico La tomografía computarizada no afectó la supervivencia durante un seguimiento de 10 años |
| 8 | Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort | (30) La supervivencia general y libre de enfermedad a 5 años fue de 62,1 % y 57,5 % para TNBC y de 80,8 % y 75,3 % para no TNBC, respectivamente (P < 0,001). |
| 9 | The Prognostic Value of Nodal Staging in Triple-Negative Breast Cancer — A Cohort from China | (31) El estudio encontró que la supervivencia difería más entre N1 (de uno a tres ganglios linfáticos positivos) y N2 (de cuatro a nueve |

| | | |
|----|---|---|
| | | ganglios linfáticos positivos) que entre N0 (ganglios linfáticos negativos) y N1 (de uno a tres ganglios linfáticos positivos) en pacientes con cáncer de mama triple negativo. |
| 10 | Clinicopathological, Treatment and Event-Free Survival Characteristics in a Moroccan Population of Triple-Negative Breast Cancer (27) | La tasa de supervivencia a 3 años de los pacientes con TNBC fue del 76% |
| 11 | Effects of adjuvant chemotherapy in T1N0M0 triple-negative breast cancer (32) | La quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia sin recidiva en los pacientes con TNBC con T1c (Grupo con tumores entre 1 y 2cm). No hubo una mejora significativa en la supervivencia sin recidiva con la quimioterapia adyuvante en los pacientes con TNBC de tipo T1b (Grupo con tumores entre 0.5 y 1 cm). |
| 12 | Evaluation of Adjuvant Treatments for T1 N0 M0 Triple-Negative Breast Cancer (33) | La quimioterapia adyuvante se asoció con una supervivencia específica del cáncer de mama significativamente mejor. La radioterapia adyuvante después de una cirugía conservadora de la mama se asoció con una mejor supervivencia general y una supervivencia específica del cáncer de mama en pacientes de 70 años o más. |
| 13 | Racial/Ethnic Disparities in All-Cause Mortality among Patients Diagnosed with Triple-Negative Breast Cancer (34) | Las mujeres negras no hispanas tuvieron las tasas de supervivencia general a 3 años más bajas. Los hispanos y los asiáticos tenían un menor riesgo de morir en comparación con los blancos no hispanos. |
| 14 | Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis (35) | Los pacientes con TNBC con niveles altos de linfocitos infiltrantes tumorales totales tuvieron una mejor supervivencia general en un 66% que aquellos pacientes con niveles bajos. El porcentaje de supervivencia general fue de 58%. |

Nota: *Elaboración propia*

La tabla 3 muestra que el eribulina en combinación con gemcitabina mostró una mediana de supervivencia sin progresión (SSP) de 5.1 meses y una mediana de supervivencia global (OS) de 14.5 meses (18). Además, el sacituzumab govitecan demostró un beneficio significativo en la supervivencia general y sin progresión (24).

La puntuación H de TROP2 se asoció con un mal pronóstico para la supervivencia general en la cohorte estudiada (10). El modelo de pronóstico basado en CDKN2A mostró alta precisión en la predicción de la supervivencia, con diferencias significativas en la supervivencia entre grupos de bajo y alto riesgo (13).

Además, la tasa de supervivencia global a 5 años en pacientes con TNBC fue del 81.28%, siendo menor que la tasa en pacientes sin TNBC (86.50%) (28). Sin embargo, en otro estudio, la tasa de supervivencia a 5 años en todos los casos fue del 92%, con factores como la invasión linfática y el tratamiento sistémico influyendo en la supervivencia (29).

Se observaron disparidades en las tasas de supervivencia entre diferentes grupos étnicos. Por ejemplo, las mujeres negras no hispanas tuvieron las tasas de supervivencia más bajas a 3 años, mientras que los hispanos y asiáticos tenían un menor riesgo de mortalidad en comparación con los blancos no hispanos (34).

Los pacientes con TNBC que presentaban altos niveles de linfocitos infiltrantes tumorales totales mostraron una mejor supervivencia general, con un porcentaje de supervivencia del 66%, en comparación con aquellos con niveles bajos (35).

Estos estudios proporcionan información crucial sobre la supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo, identificando factores pronósticos y destacando la importancia de la inmunidad antitumoral y el tratamiento específico para mejorar los resultados a largo plazo.

Tabla 4 Validar la calidad de evidencia científica de estudios incluidos en la revisión.

| Autores | Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección) | Ocultación de la asignación (sesgo de selección) | Cegamiento para la evaluación de resultados (sesgo de realización) | Cegamiento para la evaluación de resultados (sesgo de detección) | Datos incompletos de los resultados (sesgo de información) | Notificación selectiva (sesgo de notificación) | Otro sesgo | Evaluación global de la calidad de estudios (PROMEDIO GENERAL DEL SESGO) |
|------------------------|---|---|---|---|---|---|-------------------|---|
| Wang et al. (7) | B | B | B | B | B | B | B | B |
| Wischmann et al. (8) | M | M | B | B | B | B | B | B |
| Sui et al. (9) | M | M | M | M | B | B | B | M |
| Jeon et al. (10) | B | A | B | B | B | B | B | B |
| Montero et al. (11) | B | B | B | B | B | B | B | B |
| Mukherjee et al. (12) | B | B | M | M | B | B | B | B |
| Cheng et al. (13) | B | A | M | M | B | B | B | M |
| Tutt et al. (14) | M | M | M | M | B | B | B | M |
| Gianni et al. (15) | A | M | M | M | M | B | B | M |
| Chun et al. (16) | M | M | M | M | B | B | B | M |
| Ademuyiwa et al. (17) | M | M | M | M | B | B | B | M |
| Pellegrino et al. (18) | M | M | M | M | B | B | B | M |
| Anders et al. | M | M | M | M | B | B | B | M |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| (19) | | | | | | | | | |
| Jung et al. (20) | M | M | M | M | B | B | B | M | |
| Khoobchandani et al. (21) | M | M | M | M | B | B | B | M | |
| Yin et al. (22) | M | M | M | M | B | B | B | M | |
| Chang-Qing et al. (23) | B | B | B | B | B | B | B | B | |
| Bardia et al. (24) | M | M | A | A | B | B | B | M | |
| Lee et al. (25) | B | B | B | B | B | B | B | B | |
| Pandy et al. (26) | M | M | M | M | M | M | M | M | |
| Mouh et al. (27) | M | M | B | B | M | B | M | M | |
| Hsu et al. (28) | B | B | M | M | M | B | M | M | |
| Baranova et al. (29) | B | B | M | M | M | B | B | B | |
| Gonçalves et al. (30) | B | B | M | M | M | B | B | B | |
| Yin et al. (31) | A | M | B | B | B | B | M | M | |
| Ren et al. (32) | B | M | B | B | B | B | M | B | |
| Zhai et al. (33) | M | M | M | B | B | M | M | M | |
| Wang F. et al. (34) | M | M | B | B | A | B | M | M | |
| Gao et al. (35) | M | B | B | B | A | B | M | M | |

Nota: *Elaboración propia*

Este estudio retrospectivo de cohortes, centrado en el cáncer de mama triple negativo (TNBC) y no TNBC, presenta algunas consideraciones críticas en cuanto al posible sesgo metodológico.

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no se evidencian prácticas formales de generación aleatoria para la asignación de pacientes a los grupos de TNBC y no TNBC. Esta ausencia de asignación aleatoria potencialmente contribuye a un sesgo de selección, que se categoriza como B (bajo). La metodología del estudio no revela procedimientos específicos para la ocultación de la asignación, indicando la falta de medidas para garantizar la imparcialidad en la asignación de pacientes a los grupos de estudio. Este sesgo también se clasifica como B (bajo).

Además, no se proporciona información sobre el cegamiento de los evaluadores respecto a la variable de interés (TNBC vs. no TNBC), lo que constituye un potencial sesgo de realización que se categoriza como M (medio). Similar al punto anterior, la falta de detalle sobre el cegamiento en la evaluación de resultados implica un sesgo de detección potencial, también clasificado como M (medio).

La omisión de información sobre el manejo de datos incompletos en el estudio representa un área de preocupación en términos de validez. Este sesgo se clasifica como M (medio) debido a la falta de claridad en la gestión de datos faltantes. Así también, se observa que no se ofrece información sobre la posibilidad de notificación selectiva de resultados en el resumen del estudio, lo que sugiere un bajo riesgo de este tipo de sesgo, clasificándose como B (bajo).

En cuanto a otros sesgos, no se presenta indicios relevantes que podrían afectar la validez del estudio. Este aspecto se clasifica como B (bajo) debido a la falta de información sustancial sobre posibles sesgos adicionales.

Esto quiere decir que, la evaluación del sesgo en este estudio revela principalmente preocupaciones de nivel medio (M), especialmente en relación con el cegamiento en la evaluación de resultados y la gestión de datos incompletos, aspectos que requieren atención crítica para garantizar la integridad metodológica y la validez de los hallazgos.

5. Discusión

El carcinoma mamario triple negativo (TNBC) se caracteriza por la ausencia de receptores hormonales (estrógeno, progesterona) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

humano (HER2). Este subtipo de cáncer de mama presenta un comportamiento clínico más agresivo y un pronóstico desafiante en comparación con otros subtipos. El abordaje terapéutico del TNBC ha evolucionado, incorporando enfoques novedosos basados en la comprensión molecular y genética de la enfermedad.

El análisis de la expresión génica ha identificado múltiples factores implicados en la patogénesis del TNBC. El circRNA derivado de Myc (CircMyc) se destaca como un regulador al alza en TNBC (7). Este hallazgo sugiere su potencial como objetivo terapéutico para modular la reprogramación metabólica y la tumorigénesis asociada al TNBC.

El miR-218, un supresor tumoral, muestra inversa correlación con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en TNBC (8). La manipulación positiva de miR-218 y la reducción de EGFR mejoran la radiosensibilización. Este enfoque destaca la importancia de la terapia dirigida a EGFR en TNBC.

La investigación inmunogenómica ha conducido al desarrollo de un modelo predictivo basado en genes marcadores de células inmunitarias para evaluar la recurrencia en TNBC (9). La mayor infiltración de células T CD8+ y linfocitos infiltrantes en tumores se asocia con un menor riesgo de recurrencia.

La expresión de TROP2 en TNBC se mantiene independientemente del tratamiento o el tipo de tumor, siendo un factor pronóstico desfavorable (10). La identificación de TROP2 como un marcador de mal pronóstico destaca su relevancia en la estratificación de pacientes.

El análisis multiómico revela CD98hc como un objetivo para el tratamiento del TNBC (11). Esta aproximación amplia identifica posibles objetivos para el desarrollo de terapias específicas en TNBC.

La resistencia al cisplatino en TNBC se aborda mediante combinaciones de inhibidores de PI3K/AKT y cisplatino, resaltando la importancia de dirigirse a rutas específicas en subtipos de TNBC (12).

El CDKN2A, con valor pronóstico en el cáncer de mama, podría guiar la medicina de precisión en TNBC (13). Su aplicación subraya la necesidad de enfoques personalizados para mejorar el pronóstico.

En cuanto a tratamientos específicos, se exploraron diversas modalidades, como el uso de la medicina nano-ayurvédica (15), la combinación de IDO1 y PD-L1 inhibitors (20), la terapia con sacituzumab govitecan (24), y tratamientos combinados que incluyen quimioterapia, inmunoterapia, y terapias dirigidas (16, 22, 23, 25, 26).

La evaluación de la eficacia de estos tratamientos muestra resultados variables. La combinación de eribulina y gemcitabina presenta una tasa de respuesta global del 37.3% (18). La terapia con sacituzumab govitecan mostró beneficios significativos en supervivencia y respuesta objetiva (24). La quimioinmunoterapia con pembrolizumab y paclitaxel o capecitabina demuestra eficacia en mTNBC (16). La medicina nano-ayurvédica NSB se destaca por su eficacia en el control de tumores mamarios (15).

En términos de supervivencia, la mediana de supervivencia sin progresión y global varía según el tratamiento. La combinación de eribulina y gemcitabina tiene una mediana de supervivencia sin progresión de 5.1 meses y una mediana de supervivencia global de 14.5 meses (18). El sacituzumab govitecan muestra un beneficio significativo en la supervivencia global y sin progresión (24). La tasa de supervivencia a 5 años en TNBC es del 62.1%, comparada con el 80.8% en no TNBC (30).

En conclusión, el TNBC representa un desafío clínico debido a su agresividad y falta de receptores terapéuticos convencionales. La investigación actual se centra en identificar biomarcadores y desarrollar terapias dirigidas específicas para mejorar los resultados en estos pacientes. La medicina de precisión y la combinación de enfoques terapéuticos emergentes muestran promesas, pero la heterogeneidad del TNBC requiere un abordaje personalizado para mejorar la eficacia del tratamiento y la supervivencia del paciente.

La discusión sobre el carcinoma mamario triple negativo (TNBC) revela avances significativos en la comprensión molecular y terapéutica de esta forma agresiva de cáncer de mama. La identificación de marcadores moleculares como CircMyc y miR-218, así como el desarrollo de modelos predictivos basados en genes inmunitarios, reflejan una tendencia hacia la personalización del tratamiento.

La resistencia al cisplatino en TNBC, abordada mediante combinaciones de inhibidores de PI3K/AKT y cisplatino, destaca la importancia de abordar las vías específicas de subtipos de TNBC. Sin embargo, se enfrenta a la realidad de la heterogeneidad de esta enfermedad, subrayando la necesidad de estrategias más personalizadas.

La medicina nano-ayurvédica y el NSB presentan una perspectiva única en el tratamiento, mostrando resultados prometedores en el control tumoral. No obstante, la integración de enfoques tradicionales y modernos, como la combinación de terapias dirigidas, inmunoterapia, y tratamientos específicos, subraya la complejidad de encontrar un enfoque universalmente efectivo.

La diversidad en los resultados de los tratamientos resalta la necesidad de evaluaciones continuas y adaptativas para optimizar las opciones terapéuticas. Además, la investigación en la relación entre marcadores pronósticos como CDKN2A y la dinámica tumoral es fundamental para una medicina de precisión efectiva.

La heterogeneidad en la eficacia de los tratamientos también subraya la importancia de considerar factores individuales y genéticos en la respuesta del paciente. Esto destaca la necesidad de una estrategia de tratamiento personalizada basada en un perfil molecular completo del tumor y la genética del paciente.

Ahora, abordando el tratamiento local en cáncer de mama, que incluye cirugía y radioterapia, varios autores han dejado una marca significativa en la oncología. En primer lugar, Rodríguez y Santana (36) llevaron a cabo un estudio pivotal que estableció la equivalencia en supervivencia entre la cirugía conservadora de mama y la mastectomía radical. Este hallazgo proporcionó una base sólida para considerar la conservación mamaria como estándar de cuidado, influyendo en la práctica clínica global.

En el ámbito quirúrgico, López, Ronquillo, Vaca y López (37) realizaron contribuciones cruciales al destacar los beneficios oncológicos y cosméticos de la biopsia del ganglio centinela. Este enfoque permite evaluar selectivamente los ganglios linfáticos axilares, reduciendo la morbilidad asociada con la disección axilar completa. Estos avances han sido fundamentales para mejorar la calidad de vida de las pacientes al minimizar las complicaciones postoperatorias.

En términos de radioterapia, Sánchez, Ott, Aguirre, Vera, Dávila y Hernández (38) subrayó la importancia de la radioterapia postoperatoria en la reducción del riesgo de recurrencia local y en la mejora de la supervivencia global en casos de cáncer de mama temprano. Este hallazgo ha respaldado la inclusión sistemática de la radioterapia en el tratamiento adyuvante, consolidando su papel en la terapia multimodal.

Además, Torres, Laguardia y Rivero (39) contribuyeron significativamente al campo al destacar la necesidad de precisión y focalización en la administración de la radioterapia mediante avances en la radioterapia guiada por imagen. Estos avances han permitido una mejor administración de la radiación, minimizando la toxicidad en los tejidos circundantes y mejorando los resultados cosméticos, lo cual es fundamental para la calidad de vida de las pacientes a largo plazo.

Finalmente, Lassard, Juárez y Medina (40) abogaron por la individualización del tratamiento basándose en factores clínicos, patológicos y genéticos de cada paciente. Este enfoque personalizado se alinea con la tendencia contemporánea de la medicina de precisión y destaca la importancia de considerar la heterogeneidad biológica de los tumores de mama para optimizar los resultados terapéuticos.

La amalgama de estos estudios y contribuciones ha consolidado la cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia como el estándar de cuidado en el tratamiento local del cáncer de mama. Estos avances han mejorado significativamente la eficacia terapéutica, minimizando la morbilidad asociada y preservando la calidad de vida de las pacientes. La evolución de estas prácticas se ha guiado por un enfoque basado en la evidencia y personalizado, gracias a las contribuciones valiosas de los autores mencionados.

En última instancia, la mejora en la supervivencia y la eficacia terapéutica para TNBC requiere un enfoque integral y colaborativo entre disciplinas médicas. La convergencia de la investigación en biología molecular, inmunología y oncología clínica es esencial para avanzar hacia tratamientos más efectivos y mejorar el pronóstico de los pacientes con TNBC.

6. Conclusiones

Concluyendo el minucioso análisis bibliográfico realizado, se logra una comprensión exhaustiva del carcinoma mamario triple negativo (TNBC) desde distintas vertientes, abordando sus facetas clínicas, moleculares y terapéuticas. Los objetivos específicos se han cumplido de la siguiente manera:

Se ha erigido al TNBC como un subtipo de cáncer de mama de naturaleza particularmente agresiva, definido por la carencia de receptores hormonales (ER/PR) y la ausencia del receptor HER2/neu. Esta configuración molecular confiere al TNBC una mayor agresividad biológica, lo cual se traduce en un pronóstico clínico intrínsecamente desafiante.

La diversidad de tratamientos destinados al TNBC ha sido identificada, abarcando desde enfoques quimioterapéuticos convencionales hasta modalidades más recientes como terapias dirigidas, inmunoterapia y medicina nano-ayurvédica. Sin embargo, se destaca la heterogeneidad en la eficacia de estos tratamientos, evidenciando la ausencia de un enfoque terapéutico universalmente eficaz para este subtipo específico de cáncer de mama.

El examen de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con TNBC revela una realidad clínica donde la duración de este periodo es significativamente menor en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. No obstante, se observa que ciertos tratamientos exhiben beneficios sustanciales en términos de supervivencia y control tumoral.

Se subraya la importancia de la calidad de la evidencia científica aportada por los estudios analizados. La preponderancia de ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos ha sido reconocida como fundamental para validar la eficacia de tratamientos y la utilidad de biomarcadores pronósticos en el contexto del TNBC.

En síntesis, este análisis bibliográfico erige un fundamento robusto para la comprensión integral del TNBC, resaltando la necesidad imperante de enfoques terapéuticos personalizados y colaborativos. Este conocimiento profundo contribuye al avance en la atención clínica y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes afectados por esta compleja manifestación de la enfermedad mamaria.

Bibliografía

1. Lehmann B, Jovanović B, Chen X, Estrada M, Johnson K, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016 Jun 16;11(6).
2. Caglevic C, Anabalón J, Soza C, Milla E, Gaete F, Carrasco A, et al. Triple-negative breast cancer: the reality in Chile and in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2019 Jan 22;13.
3. Egger S, Chan M, Luo Q, Wilcken N. Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 22];10. Available from: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd013750>
4. Luque G, Walbaum B, Camus M, Domínguez F, Merino T, Acevedo F, et al. Cáncer de mama triple negativo: terapias sistémicas actuales y experiencia local. *Rev Cir (Mex)* [Internet]. 2021 Apr [cited 2023 Oct 22];73(2). Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-45492021000200188
5. Briceño X, Briceño C. Implicaciones de la pandemia en la radioterapia para el cáncer de mama. Radioterapia hipofraccionada. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2022 Apr;35(2):109–16.
6. Vicente A. Cáncer de mama: tratamientos inmunológicos. *Clínica*. 2019 Feb 15;(27):33–41.
7. Wang S, Wang Y, Wang Y, Li Q, Zeng K, Li X, et al. Myc derived circRNA promotes triple-negative breast cancer progression via reprogramming fatty acid metabolism. *Discover Oncology*. 2023 May 12;14(1):67.
8. Wischmann J, Troschel F, Frankenberg M, Kemper B, Vijaya A, Sicking M, et al. Tumor suppressor miR-218 directly targets epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in triple-negative breast cancer, sensitizing cells to irradiation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Sep 23;149(11):8455–65.
9. Sui X, Shao Z, Fan L. A novel eight-gene Immune Cell-Associated Predictive Gene model to predict recurrence in triple-negative breast cancer. *Transl Cancer Res*. 2023 Jul;12(7):1727–40.

10. Jeon Y, Jo U, Hong J, Gong, Lee H. Trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2) expression in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2022 Sep 24;22(1):1014.
11. Montero J, Calvo E, del Carmen S, Abad M, Ocaña A, Pandiella A. Surfaceome analyses uncover CD98hc as an antibody drug-conjugate target in triple negative breast cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022 Dec 22;41(1):106.
12. Mukherjee N, Browne A, Ivers L, Santra T, Cremona M, Hennessy B, et al. A Systems Biology Approach to Investigate Kinase Signal Transduction Networks That Are Involved in Triple Negative Breast Cancer Resistance to Cisplatin. *J Pers Med*. 2022 Aug 3;12(8):1277.
13. Cheng T, Wu Y, Liu Z, Yu Y, Sun S, Guo M, et al. CDKN2A-mediated molecular subtypes characterize the hallmarks of tumor microenvironment and guide precision medicine in triple-negative breast cancer. *Front Immunol*. 2022 Aug 16;13.
14. Tutt A, Tovey H, Cheang M, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018 May 30;24(5):628–37.
15. Gianni L, Huang C, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Annals of Oncology*. 2022 May;33(5):534–43.
16. Chun B, Pucilowska J, Chang S, Kim I, Nikitin B, Koguchi Y, et al. Changes in T-cell subsets and clonal repertoire during chemoimmunotherapy with pembrolizumab and paclitaxel or capecitabine for metastatic triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan 27;10(1):e004033.
17. Ademuyiwa F, Chen I, Luo J, Rimawi M, Hagemann I, Fisk B, et al. Immunogenomic profiling and pathological response results from a clinical trial of docetaxel and carboplatin in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Aug 26;189(1):187–202.
18. Pellegrino B, Cavanna L, Boggiani D, Zamagni C, Frassoldati A, Schirone A, et al. Phase II study of eribulin in combination with gemcitabine for the treatment of patients with locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (ERIGE trial). Clinical and pharmacogenetic results on behalf of the Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC). *ESMO Open*. 2021 Feb;6(1):100019.

19. Anders C, Woodcock M, Van Swearingen, Moore D, Sambade M, Laurie S, et al. Evaluating the efficacy of a priming dose of cyclophosphamide prior to pembrolizumab to treat metastatic triple negative breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2022 Feb 4;10(2):e003427.
20. Jung K, LoRusso P, Burris H, Gordon M, Bang Y, Hellmann M, et al. Phase I Study of the Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitor Navoximod (GDC-0919) Administered with PD-L1 Inhibitor (Atezolizumab) in Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. 2019 Jun 1;25(11):3220–8.
21. Khoobchandani M, Katti KK, Karikachery AR, Thiye VC, Srisrimal D, Dhurvas Mohandoss DK, et al. New Approaches in Breast Cancer Therapy Through Green Nanotechnology and Nano-Ayurvedic Medicine – Pre-Clinical and Pilot Human Clinical Investigations. *Int J Nanomedicine*. 2020 Jan;Volume 15:181–97.
22. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research*. 2020 Dec 9;22(1):61.
23. Chang-Qing Y, Jie L, Shi-Qi Z, Kun Z, Zi-Qian G, Ran X, et al. Recent treatment progress of triple negative breast cancer. *Prog Biophys Mol Biol*. 2020 Mar;151:40–53.
24. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 22;384(16):1529–41.
25. Lee A, Djamgoz MBA. Triple negative breast cancer: Emerging therapeutic modalities and novel combination therapies. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jan;62:110–22.
26. Pandya JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB, Que FVF. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2019 Dec 8;19(1):1065.
27. Mouh FZ, Slaoui M, Razine R, EL Mzibri M, Amrani M. Clinicopathological, Treatment and Event-Free Survival Characteristics in a Moroccan Population of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2020 Jan 29;14.
28. Hsu JY, Chang CJ, Cheng JS. Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 2022 Jan 14;12(1):729.

29. Baranova A, Krasnoselskyi M, Starikov V, Kartashov S, Zhulkevych I, Vlasenko V, et al. Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. *J Med Life*. 2022 Feb;15(2):153–61.
30. Gonçalves H, Guerra MR, Duarte Cintra JR, Fayer VA, Brum IV, Bustamante Teixeira MT. Survival Study of Triple-Negative and Non–Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. *Clin Med Insights Oncol*. 2018 Jan 1;12:117955491879056.
31. Yin L, Shuang H, Sheng C, Liang H, Sun XJ, Yang WT, et al. The Prognostic Value of Nodal Staging in Triple-Negative Breast Cancer — A Cohort from China. *Sci Rep*. 2018 Jun 13;8(1):9007.
32. Ren YX, Hao S, Jin X, Ye FG, Gong Y, Jiang YZ, et al. Effects of adjuvant chemotherapy in T1N0M0 triple-negative breast cancer. *The Breast*. 2019 Feb;43:97–104.
33. Zhai Z, Zheng Y, Yao J, Liu Y, Ruan J, Deng Y, et al. Evaluation of Adjuvant Treatments for T1 N0 M0 Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 19;3(11):e2021881.
34. Wang F, Zheng W, Bailey CE, Mayer IA, Pietenpol JA, Shu XO. Racial/Ethnic Disparities in All-Cause Mortality among Patients Diagnosed with Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res*. 2021 Feb 15;81(4):1163–70.
35. Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020 Dec 4;20(1):179.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Camila Estefanía Abad Espinoza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302224969**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación “**Actualización terapéutica en el manejo de cáncer de mama triple negativo. Revisión Sistemática**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **26 de Mayo de 2025**



Firmado electrónicamente por:
**CAMILA ESTEFANIA
ABAD ESPINOZA**

Camila Estefanía Abad Espinoza

C.I. 0302224969