

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CORRELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1 Y LA RESPUESTA A LA
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE ENERO DE 2017 A
DICIEMBRE DE 2020**

**Trabajo final de graduación sometida a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Posgrado de Oncología Médica para optar
por el grado y título de médico especialista en Oncología Médica**

MARÍA LAURA QUIRÓS QUESADA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a mi madre quien desde el cielo me anima siempre y me dio la sabiduría para entender que sólo con la dedicación y el esfuerzo se alcanzan las metas. A mi padre y hermano, quienes sembraron en mi la sed por el conocimiento. A mi novio a quien lo amo y ha sido un gran apoyo durante la elaboración de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a mi familia por acompañarme a lo largo de este camino de aprendizaje y sacrificios. A mi tutor de tesis, Dr. Allan Ramos, quien me guió en todo momento para la elaboración de este trabajo. A todos los docentes del posgrado por sus enseñanzas durante este proceso de formación.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Médica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de médico especialista en Oncología Médica



Dr. Adrián Guzmán Ramírez
Representante del Decano
Sistema de Estudios de Posgrado

Dr. Allan Ramos Esquivel
Profesor guía



Dr. Luis Corrales Rodríguez
Lector



Dr. Denis Landaverde Recinos
Lector



Dr. Geiner Jiménez Jiménez
Coordinador del Posgrado en Oncología Médica
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



María Laura Quirós Quesada
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	1
1.2 MARCO TEÓRICO	2
1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA	2
1.2.2 SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA	3
1.2.3 CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO	4
1.2.4 RESPUESTA INMUNE Y CÁNCER DE MAMA	6
1.2.5 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA	8
1.2.6 EXPRESIÓN DE PD-L1 Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	10
CAPÍTULO II. OBJETIVOS	12
2.1. OBJETIVO GENERAL	12
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	13
3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	13
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
3.4. DISEÑO Y NATURALEZA DE LA INVESTIGACIÓN	14
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	16
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	26
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	34
CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

Propósito

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un tumor agresivo, con mayores tasas de recurrencia y pobre pronóstico en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. La expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) se ha utilizado como un biomarcador en la selección de pacientes para tratamientos con inhibidores de punto de control y también como un marcador pronóstico. Este estudio analiza la correlación entre la expresión de PD-L1 y la respuesta patológica en pacientes con CMTN sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

Métodos

Se incluyeron pacientes con CMTN no metastásico tratadas con quimioterapia neoadyuvante y luego cirugía, en el Hospital San Juan de Dios durante enero de 2017 y diciembre de 2020. La prueba de PD-L1 fue realizada en células tumorales de la biopsia pretratamiento mediante inmunohistoquímica (VENTANA SP142) y fue correlacionada con la respuesta patológica completa (RPC), supervivencia libre de recurrencia (SLR) y supervivencia global (SG). La expresión de PD-L1 fue interpretada como negativa o positiva (\geq a 1% de expresión).

Resultados

Se incluyeron un total de 69 pacientes para el análisis y se logró realizar la prueba de PD-L1 en 49 pacientes, con una mediana de edad de 51.8 ± 13 años. Se obtuvo una expresión de PD-L1 positiva en 15 pacientes (21.7%; IC 95%: 0.12-0.31). Un total de 40 pacientes alcanzaron RPC (46.7 vs 53.3% en PD-L1 negativo/ PD-L1 positivo, $p=0.36$). Después de una mediana de seguimiento de 22 meses (rango 7-50 meses), 17 pacientes recurrieron (24.6 %; IC 95%: 0.34-0.14) y 13 fallecieron (18.8%; IC 95%: 0.09-0.28). No se logró alcanzar la mediana de SLR según la expresión de PD-L1 (HR: 3.6; IC 95%: 0.46-28.05; $p=0.18$) y la mediana de SG en PD-L1 negativo fue de 33 meses (ningún paciente con PD-L1 positivo ha fallecido, $p=0.083$).

Conclusión

El presente estudio demuestra que no existe correlación entre la expresión de PD-L1 y la RPC en pacientes con CMTN sometidas a quimioterapia neoadyuvante. La SLR y la SG de las pacientes que expresan PD-L1 impresiona ser superior, sin embargo no fue significativamente estadístico.

ABSTRACT

Purpose

Triple negative breast cancer (TNBC) is an aggressive tumor, with higher recurrence rates and a poorer prognosis in comparison to other subtypes of breast cancer. The expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) has been used as a biomarker in the selection of patients for checkpoint inhibitor treatments and also as a prognostic marker. This study analyzes the correlation between PD-L1 expression and pathological response in TNBC patients undergoing neoadjuvant chemotherapy.

Methods

Patients with non-metastatic TNBC treated with neoadjuvant chemotherapy and then surgery were included from the San Juan de Dios Hospital between January 2017 and December 2020. The PD-L1 test was performed on tumor cells from pretreatment biopsy using immunohistochemistry (VENTANA SP142) and was correlated with complete pathological response (pCR), disease-free survival (DFS), and overall survival (OS). PD-L1 expression was interpreted as negative or positive ($\geq 1\%$ expression).

Results

A total of 69 patients were included for analysis and the PD-L1 test was performed in 49 patients, with a median age of 51.8 ± 13 years. A positive PD-L1 expression was obtained in 15 patients (21.7%; IC 95%: 0.12-0.31) and 40 patients reached pCR (46.7 vs 53.3% in negative PD-L1 / positive PD-L1, $p=0.36$). After a median follow-up of 22 months (range 7-50 months), 17 patients recurred (24.6%; 95% IC: 0.34-0.14) and 13 died (18.8%; 95% IC: 0.09-0.28). The median DFS was not achieved according to the PD-L1 expression (HR: 3.6; 95% CI: 0.46-28.05; $p=0.18$) and the median OS in negative PD-L1 patients was 33 months (no patient with positive PD-L1 has died, $p=0.083$).

Conclusion

The present study demonstrates that there is no correlation between PD-L1 expression and the pCR in patients with TNBC undergoing neoadjuvant chemotherapy. The DFS and OS of patients expressing PD-L1 appears to be higher than for those PD-L1 negative patients, however it was not statistically significant.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estadaje clínico TNM.....	17
Tabla 2. Esquema de quimioterapia empleado.....	18
Tabla 3. Tipo de cirugía realizada.....	19
Tabla 4. Respuesta patológica completa.....	20
Tabla 5. Estadaje patológico posterior a la quimioterapia neoadyuvante.....	20
Tabla 6. Sitio de recurrencia.....	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de distribución del estudio.....	16
Figura 2. Probabilidad de supervivencia libre de recurrencia.....	22
Figura 3. Supervivencia libre de recurrencia según respuesta patológica.....	22
Figura 4. Supervivencia libre de recurrencia según expresión de PD-L1.....	23
Figura 5. Respuesta patológica completa según la expresión de PD-L1.....	23
Figura 6. Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo a la respuesta patológica en pacientes con o sin expresión de PD-L1.....	24
Figura 7. Mediana de supervivencia global desde el diagnóstico de recurrencia sistémica.....	24
Figura 8. Supervivencia global de acuerdo a la expresión de PD-L1.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOMED: Asociación Costarricense de Oncólogos Médicos
BGC: Biopsia de ganglio centinela
BRCA: Breast Cancer Gene
DA: Disección axilar
CA: Cuadrantectomía
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
CMTN: Cáncer de mama triple negativo
CTLA-4: antígeno citotóxico de linfocitos T 4
EC: Epirubicina y ciclofosfamida
EDUS: Expediente Digital Único en Salud
FEC: Epirubicina, ciclofosfamida y 5-fluoracilo
G-CSF: Factores estimulantes de colonias de granulocitos
HER-2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HSJD: Hospital San Juan de Dios
IC: Intervalo de confianza
MRM: Mastectomía radical modificada
MS: Mastectomía simple
MSC: Mastectomía subcutánea
NOS: No especificado de otra manera
RPC: Respuesta patológica completa
PD-L1: Ligando 1 de muerte programada (“programmed death-1”)
PD-1: Receptor de muerte programada 1
SG: Supervivencia global
SLR: Supervivencia libre de recurrencia
RE: Receptor de estrógenos
RP: Receptor de progesterona
RR: Riesgo relativo
TC: Docetaxel y ciclofosfamida
TIL: Linfocitos infiltrantes del tumor
TNM: Tamaño, ganglios linfáticos y metástasis

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres en el mundo así como en nuestro país donde se calcula que durante el 2020 se diagnosticaron aproximadamente 1600 casos nuevos¹. Alrededor de 1 de cada 12 mujeres en el mundo desarrollará esta enfermedad a lo largo de su vida², por lo que las estrategias en salud se han enfocado en la prevención y tratamiento de este tumor².

El cáncer de mama es una entidad heterogénea, dentro de la cual el subtipo triple negativo representa entre 15-20% de los casos reportados³. Este subgrupo demuestra un comportamiento más agresivo, con altas tasas de proliferación, recurrencia, metástasis y por lo tanto un pobre pronóstico³.

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) no expresa receptores moleculares de estrógeno, progesterona ni HER2/neu, por lo que la terapia hormonal y los tratamientos dirigidos anti HER2 no son útiles, siendo la quimioterapia la principal opción de tratamiento sistémico⁴. Por lo anterior, la necesidad clínica de estrategias terapéuticas efectivas para las pacientes con CMTN están emergiendo dramáticamente⁵. De hecho, el escape inmunológico participa intensamente en la progresión del CMTN y ha sido uno de los principales objetivos de estudio en los últimos años³. En particular, la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en la superficie de las células cancerosas se ha convertido en una molécula clave para el control inmunológico, interactuando con su receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) en las células inmunitarias para neutralizar la actividad de las células T citotóxicas⁵.

La presencia de PD-L1 en los tumores triple negativo se ha utilizado como un biomarcador en la selección de pacientes para tratamiento anti PD1/PD-L1,

como ha sido demostrado en otros tumores⁶. Sin embargo, en los últimos años han surgido considerables dudas en cuanto a las implicaciones biológicas asociadas a la expresión de este marcador y su capacidad pronóstica y/o predictiva⁶.

El rol del sistema inmune en la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento quimioterapéutico, han llevado al estudio de la expresión de PD-L1 como biomarcador en la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante⁷. Sin embargo, esto ha sido contradictoria en algunos estudios, donde se ha asociado su expresión con mejores tasas de respuesta patológica completa y otros han demostrado una relación negativa⁵.

Se ha sugerido por lo tanto, que la expresión de PD-L1 como biomarcador podría seleccionar a un subpoblación de CMTN con más probabilidad de responder a la quimioterapia⁷. A pesar de que esta información necesita ser confirmada en ensayos clínicos este trabajo pretende analizar si existe una eventual correlación entre la expresión de PD-L1 y la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital San Juan de Dios (HSJD).

1.2 MARCO TEÓRICO

1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres alrededor del mundo⁸. Se estima que una de cada 8 mujeres tendrá este tipo de tumor a lo largo de la vida^{2,9}. Actualmente a nivel mundial y en países desarrollados, el cáncer de mama se ubica como la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres después del tumor maligno de pulmón, en tanto que en los países en vías de desarrollo continúa siendo la principal causa de muerte⁸.

En nuestro país según los últimos datos de Globocan 2020 el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres, con una incidencia de 1624 casos nuevos al año y una prevalencia de 228:100000 habitantes, además ocupa la cuarta causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos¹.

La incidencia del cáncer de mama tiende a ser mayor en regiones de ingresos elevados, lo cual se ha explicado por la fuerte influencia del estilo de vida y patrones reproductivos como la nuliparidad, la obesidad y el consumo de alcohol, factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer en la mama⁹. En las regiones de Sudamérica, África y Asia, la incidencia ha tendido a aumentar, así como su mortalidad, lo cual se ha explicado en parte por la dificultad para acceder a los sistemas de salud para diagnóstico y tratamiento¹¹.

Los factores de riesgo bien establecidos para cáncer de mama incluyen patrones reproductivos como edad temprana a la menarca, edad tardía al primer embarazo, nuliparidad y edad tardía a la menopausia; historia familiar de cáncer de mama; consumo de alcohol; exposición a radiación ionizante; uso de terapia de remplazo hormonal en postmenopáusicas con estrógenos más progestinas; inactividad física y obesidad⁹.

1.2.2 SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

La histología más frecuente es el carcinoma invasor de la mama no especificado de otra manera (NOS, previamente llamado carcinoma ductal infiltrante), el cual se presenta en el 70 a 75% de los casos, seguido del lobulillar infiltrante (12-15%), el resto está conformado por 18 subtipos histológicos que exhiben morfología específica y son raros¹². Cada uno de estos subtipos histológicos específicos presentan un pronóstico particular¹².

En la práctica clínica se usa la clasificación de los tipos intrínsecos de cáncer de mama ductal infiltrante determinados por inmunohistoquímica¹³. La caracterización fenotípica de estos tumores se basa en los criterios del consenso de Saint Gallen, a partir del análisis de la expresión de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), sobreexpresión de HER2 y la medición del índice de proliferación (Ki-67), un marcador nuclear de la proliferación celular que se expresa en todas las fases del ciclo celular, excepto en la G0¹⁴. Se han identificado hasta 10 tipos moleculares diferentes usando análisis de expresión y número de copias genómicas, sin embargo sólo cuatro tipos moleculares son considerados clínicamente relevantes y corresponden de esta forma: luminal A (RE y/o RP positivo, HER2 negativo, proliferación baja), luminal B (RE y/o RP positivo, HER2 negativo, proliferación alta), HER2 + (luminal, RE y/o RP positivo, HER2 positivo o no luminal, RE/RP negativos, HER2 positivo) y triple negativos (RE, RP y HER2 negativos)¹⁴. Por lo tanto, el tratamiento sistémico del cáncer de mama debería ser guiado con base en estos tipos moleculares, la carga tumoral y los deseos del paciente¹³.

El cáncer de mama triple negativo se define como aquel con expresión menor al 1% de receptores de estrógenos, negatividad para el receptor de progesterona y ausencia de sobreexpresión del receptor HER2 por inmunohistoquímica o hibridación in situ^{14,15}. Constituye el 15-20% de todos los cáncer de mama. Afectan con mayor frecuencia pacientes jóvenes, de etnia negra, a la vez que muestran una mayor prevalencia de mutaciones germinales de *BRCA (16)*. Presentan grados histológicos más altos y poseen un peor pronóstico, debido a su comportamiento más agresivo y la carencia de blancos moleculares para terapia^{17,18,19}.

1.2.3 CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El CMTN es una entidad heterogénea que abarca subtipos caracterizados por expresión molecular diversa²⁰. Con el objetivo de entender mejor el

comportamiento de estos tumores en el 2011 Lehman *et al*²¹ determinaron 6 subtipos moleculares de tumores triple negativo, de acuerdo a su expresión genética, clasificándolos como basaloide 1 (BL-1), basaloide 2 (BL-2), inmunomodulatorio (IM), mesenquimal (M), células madre *mesenquimal-like* (MSL) y receptor luminal de andrógenos (LAR)^{20,22,23}. Se ha descrito que algunos de estos subtipos están cercanamente ligados al tipo histológico, por ejemplo: los tumores IM se traslapan con el cáncer de mama medular, los subtipos M y MSL con el cáncer de mama metaplásico y el LAR con tumores apocrinos²².

El subtipo LAR puede ser definido como un CMTN por inmunohistoquímica pero histológicamente y genéticamente asemeja un cáncer de mama tipo luminal²². Es caracterizado por la expresión del receptor de andrógenos y por lo tanto, podría ser tratado con agentes cuyo blanco es este receptor, como en el caso del cáncer de próstata^{22,23}. Este subtipo junto con el mesenquimal presentan tasas más bajas de supervivencia libre de recurrencia en comparación con los otros subtipos²⁴.

El subtipo basaloide representa 15-20% de los todos los cánceres de mama, originalmente fue catalogado por la expresión de genes de epitelio basal como citoqueratina 5/6, citoqueratina 17, cadherina, integrina *beta* 4 y lamina^{20,24}. Se ha tendido a considerar los tumores basaloideos como un sinónimo de CMTN, debido a su baja expresión de estrógenos, progesterona (aunque no siempre están ausentes) y carencia de sobreexpresión de HER-2, sin embargo, 20-30% de los tumores triple negativos no son del tipo basaloide²⁰. Ambos subtipos, BL1 y BL2, tienen alta expresión de genes de reparación del daño del ADN y ciclo celular, por lo que son muy sensibles al cisplatino²³.

El subtipo M tiene características tisulares similares al sarcoma o células de epitelio escamoso y tiene predisposición a desarrollar resistencia a las drogas quimioterapéuticas²⁵. Es posible que las pacientes con este subtipo puedan ser

tratadas con inhibidores de mTOR o drogas dirigidas a la transición epitelio-mesenquimal²⁵.

El subtipo IM tiene sobreexpresión de los genes asociados a las células inmunes y las vías de transducción de señales, como la vía Th1 / Th2, la vía de las células NK, células dendríticas, células T, interleucina 12 y 7²⁴. Es muy similar al carcinoma medular de mama y es sensible al uso de inhibidores del punto de control (anti PD1, anti PD-L1 y anti CTLA-4)²⁵.

Por último, el subtipo MSL tiene baja expresión de genes asociados a la proliferación celular y se especula que pueden ser tratados con inhibidores de PI3K²⁵.

1.2.4 RESPUESTA INMUNE Y CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es capaz de estimular la respuesta inmune, lo cual ha demostrado correlacionarse positivamente con la respuesta a la terapia citotóxica y a su pronóstico²⁶. El CMTN parece ser más inmunogénico por la presencia de linfocitos infiltrantes del tumor (TIL)^{27,28}. Una fuerte infiltración linfocítica en el tumor residual, después de quimioterapia neoadyuvante se ha asociado con una supervivencia mayor²⁹.

La respuesta inmune es un fenómeno complejo basado en el balance entre los activadores e inhibidores de las vías que regulan la actividad de los linfocitos infiltrantes del tumor, los cuales están representados en un 75% por linfocitos T, 20% linfocitos B, monocitos/macrófagos 10% y células NK 5%²⁷. Una de las vías de mayor importancia en la regulación de la respuesta inmune dentro del microambiente del tumor es la vía PD-1/PD-L1²⁷.

El receptor “*programmed death-1*” (PD-1) es un miembro de la familia de receptores coestimuladores CD28/CTLA-4, el cual junto con el antígeno

citotóxico de linfocitos T4 (CTLA-4) y el atenuador de linfocitos B y T (BTLA) genera una señal inhibitoria a la célula T³⁰. El PD-L1 es una proteína transmembrana de la familia B7 de moléculas inmunes, al unirse al receptor PD-1 induce la inactivación de los linfocitos T activados³¹.

El PD-1 se expresa tanto en linfocitos T activados como en linfocitos B, células mononucleares, células NK y algunas células dendríticas³¹. La interacción PD-1/PD-L1 en tejidos normales puede proteger contra el daño tisular y limita las reacciones inflamatorias mediadas por las células T³². Esta vía puede ser utilizada por los tumores para suprimir la respuesta inmune³³. La inducción del proceso de PD-L1 en cáncer es conocido como “resistencia inmune adaptativa” y representa un mecanismo mediante el cual las células malignas se protegen de la destrucción mediada por linfocitos T³⁴.

Se ha encontrado expresión de PD-L1 en 20-50% de todos los subtipos de cáncer de mama y su expresión se ha asociado a grados histológicos mayores, tumores más grandes, mayor proliferación y ausencia de receptores de hormona y está inversamente correlacionado con la supervivencia. La mayor expresión se ha hallado en los cáncer de mama triple negativo^{35,36}.

El impacto de la expresión de PD-L1 en el pronóstico de la enfermedad ha sido tema de debate¹⁶. Algunos estudios han hallado mejoría en la supervivencia³⁷, lo cual podría explicarse por la mayor respuesta inmune hacia el tumor; mientras que otros estudios³⁸ han determinado que existe un peor pronóstico cuando hay sobreexpresión de PD-L1¹⁶.

La discordancia entre los estudios podría explicarse por la asociación de PD-L1 con otros factores de pobre pronóstico, ante lo cual la expresión de PD-L1 pierde su valor predictivo en los análisis multivariados no estratificados por subtipos¹⁶. En series limitadas a triple negativo y basales, los resultados son

acordes con que la expresión mayor de PD-L1 se relaciona con supervivencias mayores³⁹.

En el estudio de Taube *et al* se halló que la expresión del receptor PD-1 por las células TIL (linfocitos T CD4+ y CD8+) se asociaba significativamente con la expresión de PD-L1 por las células tumorales y por el infiltrado celular inmune, reflejando un ambiente potencialmente inmunosupresor, lo cual ha dado espacio al potencial uso de medicamentos bloqueadores de esta vía en el manejo de estos tumores⁴⁰.

1.2.5 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

La quimioterapia constituye una de las herramientas más útiles en el manejo de pacientes con enfermedad localizada o localmente avanzada en quienes se prevé que la probabilidad de recurrencia es alta²⁰. Históricamente, la principal ventaja de administrar la terapia sistémica preoperatoria ha sido mejorar los resultados quirúrgicos, al disminuir el volumen tumoral y convertir un tumor inoperable en uno resecable y con ello aumentar el número de cirugías conservadoras⁴¹. Los resultados de ensayos clínicos y revisiones retrospectivas indican que las tasas de cirugía conservadora de la mama mejoran con la terapia sistémica preoperatoria^{42,43}.

La quimioterapia neoadyuvante o primaria es aquella que se aplica previo al proceso quirúrgico con el fin de obtener una respuesta patológica completa (RPC) al menos una respuesta clínica parcial que permita los objetivos antes mencionados¹¹. La quimioterapia adyuvante se otorga posterior a la cirugía, como complemento a la misma en los casos que se requiera¹¹. En casos donde la enfermedad es operable, la quimioterapia primaria es igual de efectiva que la quimioterapia postoperatoria, tanto en la supervivencia libre de recurrencia (SLR) como en la supervivencia global (SG), excepto por un incremento

pequeño en las tasas de recurrencia locoregional con la quimioterapia preoperatoria⁴⁴.

La quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en el estándar de tratamiento en la enfermedad localmente avanzada o inoperable¹⁷. Además, la aplicación de tratamiento sistémico preoperatorio ofrece información pronóstica importante basado en la respuesta al tratamiento^{45,46}. Cuando se alcanza una RPC con la terapia neoadyuvante se asocia a mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en la enfermedad temprana del cáncer de mama^{45,46}. La correlación entre la respuesta patológica y los resultados a largo plazo es más fuerte para pacientes con CMTN, en menor medida para el subtipo HER2 positivo y aún menos claro para la enfermedad hormonal positiva^{45,46}.

Otro beneficio de la quimioterapia neoadyuvante es identificar pacientes con enfermedad residual significativa que se pueden beneficiar de ensayos clínicos de agentes nuevos en el contexto adyuvante⁴⁷. A su vez, sirve como una excelente plataforma para probar nuevas terapias y biomarcadores predictivos mediante la obtención de especímenes y muestras de sangres antes y durante el tratamiento sistémico⁴⁷. El CMTN es el subtipo molecular más sensible a la quimioterapia, con tasas de respuestas patológicas completas de hasta 57% cuando se asocia antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos²⁶.

En un estudio retrospectivo de 130 pacientes se valoró la relación entre el subtipo de CMTN y la respuesta a la terapia neoadyuvante y se documentó que la respuesta difiere según el subtipo específico, siendo los tumores BL-1 los que presentaban RPC más alta (hasta un 52%), en tanto los subtipos BL-2, LAR y MSL tenían respuestas más bajas de un 0%, 10% y 23% respectivamente (22). Globalmente el subtipo triple negativo se determinó como un predictor independiente de respuesta patológica completa²².

A pesar de los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante, el CMTN como grupo, experimenta resultados globales peores que otros tipos de cáncer de mama, lo cual se explica en parte por la alta propensión a recurrir en aquellas pacientes en quienes la respuesta patológica completa no fue alcanzada, lo cual se ha denominado “la paradoja triple negativa”²⁰.

1.2.6 EXPRESIÓN DE PD-L1 Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Los estudios recientes han aclarado el potencial inmunogénico del cáncer de mama, demostrando que la vía PD-1/PD-L1 es un blanco potencial para la terapia blanco en estos tumores, caracterizados por alta expresión de TILs, los cuales se ha demostrado se relacionan directamente con la expresión de PD-L1³⁵. Los estudios, además, han correlacionado la expresión de PD-L1 y TIL con la tasa de respuesta patológica completa³⁵.

Algunos autores han reportado que el nivel de expresión de PD-L1, junto con la presencia de TIL pueden predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, independientemente de la localización del tumor y el tratamiento⁴⁸. Los niveles mayores de TIL al diagnóstico predicen el beneficio de la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, con tasas SLR y SG mayores en comparación con aquellos tumores con baja presencia de TIL⁴⁹.

En 2010 Denkert *et al* informó que la presencia de linfocitos asociados al tumor era un predictor de la respuesta a la neoadyuvancia con antraciclinas/taxanos en las pacientes con cáncer de mama, basado en su análisis de las biopsias pre y post neoadyuvancia de las pacientes de los estudios GeparDuo y GeparTrio^{49,50,51}.

Wimberly *et al* estudiaron de manera retrospectiva una cohorte de 94 pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia preoperatoria, y relacionaron la

expresión del PD-L1, la presencia de TIL y el resultado patológico postquirúrgico. En este análisis el 76.6% de las pacientes recibieron quimioterapia basada en antraciclinas y el resto variaciones de taxanos y carboplatino³¹. En este estudio el análisis de la expresión PD-L1 se correlacionó con la RPC de manera positiva³¹.

CAPÍTULO II. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la correlación entre la expresión de PD-L1 y la respuesta patológica en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) durante el período comprendido entre Enero de 2017 y Diciembre de 2020.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la población de pacientes que recibieron terapia neoadyuvante según criterios clínicos (edad, estadio clínico, tipo de quimioterapia neoadyuvante, tipo y tiempo a la cirugía del tumor primario, uso de capecitabina adyuvante).
- Establecer la supervivencia libre recurrencia, tiempo desde la recurrencia a la muerte y supervivencia global en la población total y según la presencia de respuesta patológica completa.
- Determinar el tiempo de supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia global según la expresión de PD-L1

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población estuvo representada por todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama triple negativo que recibieron quimioterapia neoadyuvante durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2020 en el Hospital San Juan de Dios.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres mayores de 18 años.
- Diagnosticadas del 01 de Enero del 2017 al 31 de Diciembre de 2020.
- Diagnóstico de cáncer de mama ductal infiltrante triple negativo: ausencia de expresión del RE y RP (<1%) y no sobreexpresión de HER2 por criterios de inmunohistoquímica o hibridación in situ. De acuerdo a las guías de la *American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologist*⁵².
- Pacientes que hubieran sido operadas después de la quimioterapia y se conociera el tipo de cirugía que se realizó.
- Cualquier esquema de quimioterapia neoadyuvante con al menos 85% del cumplimiento de la intensidad de la dosis.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sometidas a cirugía primaria.
- Pacientes con cáncer de mama con más de un tipo histológico

3.4. DISEÑO Y NATURALEZA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente es un estudio descriptivo y con información recopilada de forma retrospectiva.

El protocolo fue aprobado del Comité Ético Científico del HSJD (aprobado en Sesión N° 12-2020).

Los casos fueron identificados a través de la base de datos electrónica disponible en la Clínica de Mama del HSJD.

La recolección de los datos clínicos se hizo del Expediente Digital Único en Salud (EDUS) y del expediente físico de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

De las pacientes con CMTN que cumplieran los criterios de inclusión, se solicitó al Servicio de Patología del HSJD los bloques de parafina de la biopsia de mama por aguja gruesa inicial.

La prueba de PD-L1 se realizó en la biopsia por aguja gruesa inicial mediante inmunohistoquímica, siguiendo las especificaciones del proveedor (VENTANA® clona SP142®)⁵³. La evaluación del puntaje obtenido en la prueba fue realizado siguiendo los requerimientos del ensayo, basados en el porcentaje de expresión de PD-L1 en las células tumorales y en las linfocitos infiltrantes del tumor. El corte utilizado para la positividad de PD-L1 fue $\geq 1\%$ y negativo $< 1\%$.

El análisis de dicha prueba fue realizado de forma centralizado por la Unidad de Patología Mamaria del Servicio Patología del HSJD que cuenta con experiencia en el uso de la clona SP142.

El TNM utilizado para la estadificación clínica y patológica fue la octava edición de la *AJCC Cancer Staging Manual* publicada en el año 2017⁵⁴.

Se definió la supervivencia libre de recurrencia (SLR) como la medida en tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento hasta la manifestación clínica o

radiológica de recurrencia de la enfermedad, según la definición del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos⁵⁵.

Se definió supervivencia global (SG) como el tiempo en meses desde el diagnóstico hasta la determinación de fallecimiento por cualquier causa en el expediente o según verificación en la página web del Registro Civil de Costa Rica⁵⁵.

El tiempo desde la primera recurrencia a la muerte se definió como el tiempo en meses desde el diagnóstico de la recurrencia por manifestación clínica o radiológica de progresión de la enfermedad hasta la muerte del paciente⁵⁵.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo se calcularon las frecuencias de las variables cualitativas y las medias, desviaciones estándar o típicas, valores máximos y mínimos para las variables cuantitativas. Se compararon las pacientes que alcanzaron RPC versus aquellas que no la alcanzaron con el uso de la prueba Chi cuadrado para las variables categóricas y t-student para las variables continuas. La correlación entre la respuesta patológica completa y la expresión de PDL1 se realizó mediante una regresión logística univariable. Se consideró un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

Para el análisis de tiempo de la primera recurrencia a la muerte, SLR y SG se hizo un seguimiento de los casos desde el 1 de enero 2017 al 1 de junio del 2021.

Los análisis se realizaron en el paquete estadístico SPSS.21 para Mac.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

En este estudio se evaluaron un total de 69 casos con CMTN que recibieron quimioterapia neoadyuvante y luego cirugía, atendidos en el HSJD entre enero 2017 a diciembre 2020 (Figura 1), de los cuales, la edad media al diagnóstico fue de 51.8 ± 13 años (rango 19-83 años). El 23% de las pacientes eran menores de 40 años y 19% mayores de 65 años.

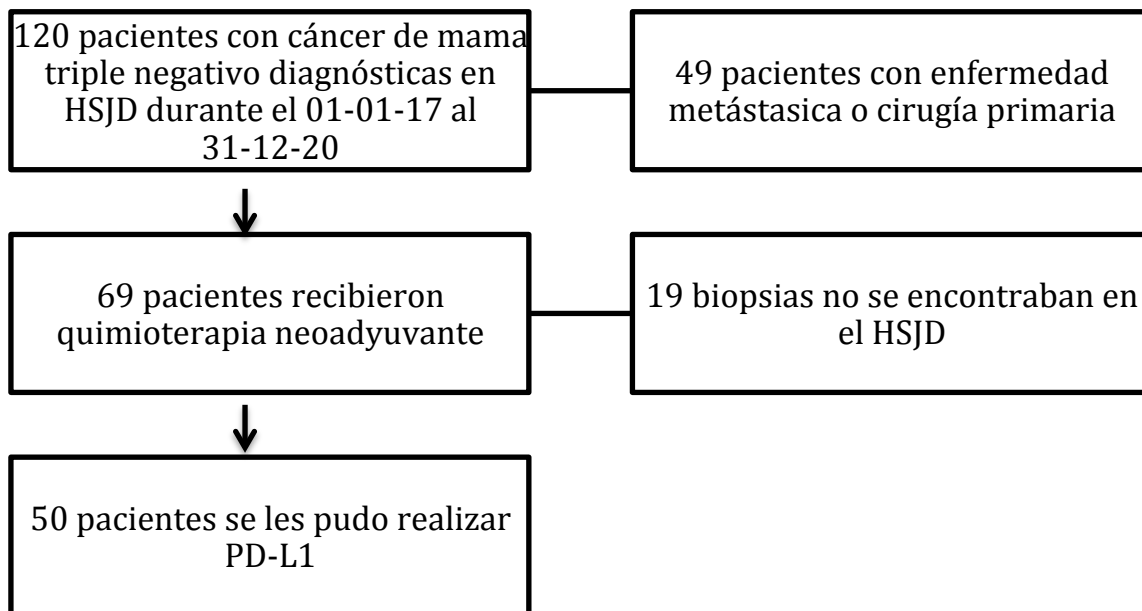


Figura 1. Diagrama de distribución del estudio

En cuanto a la estadificación clínica el 81% de las pacientes presentaban un tamaño tumoral clasificado como T2 ó T3 y 54% presentaban enfermedad ganglionar (N1 ó N2). No se documentó pacientes con enfermedad clínica N3 (tabla 1). El 98.6% de los casos se encontraron en estadio II y III.

Tabla 1. Estadíaje clínico TNM*

Tamaño tumoral (cT)	Frecuencia	Porcentaje (%)
T0	1	1.4
T1	2	2.9
T2	26	37.7
T3	30	43.5
T4	10	14.5
Enfermedad ganglionar (cN)	Frecuencia	Porcentaje (%)
N0	32	46.6
N1	31	44.9
N2	6	8.7

*TNM: Tamaño, ganglios linfáticos y metástasis según estadificación clínica, cT corresponde al tamaño tumoral clínico y cN la enfermedad ganglionar clínica.

Con respecto al esquema de quimioterapia empleado, la gran mayoría de las pacientes recibieron antraciclina [esquema epirubicina- ciclofosfamida (EC) o 5-fluorouracilo - epirubicina- ciclofosfamida (FEC)] más taxano (paclitaxel) de manera secuencial. El régimen más frecuente fue la combinación de antraciclina más taxano en dosis convencionales, seguido de la misma combinación pero en dosis densas. Los esquemas menos utilizados fueron docetaxel más ciclofosfamida (TC), antraciclinas en monoterapia y la combinación de taxano + atezolizumab + ipatasertib, los cuales solo se emplearon en un paciente cada uno (tabla 2). La media del porcentaje de cumplimiento de la quimioterapia fue de 98.6% (mínimo 80%, máximo 100%).

De las pacientes que no lograron RPC 11 de ellas recibieron capecitabina adyuvante (15.9% del total de las pacientes).

Tabla 2. Esquema de quimioterapia empleado

Esquema de quimioterapia	Frecuencia	Porcentaje (%)
Antraciclina y taxano secuencial	38	55.1
Antraciclina (dosis densas) y taxano secuencial	22	31.9
Antraciclina y taxano más platino secuencial	4	5.8
Antraciclina (dosis densas) y taxano más platino secuencial	2	2.9
Docetaxel más ciclofosfamida	1	1.4
Antraciclina más ciclofosfamida	1	1.4
Paclitaxel, Atezolizumab e Ipatasertib	1	1.4

El procedimiento quirúrgico realizado de forma más frecuente fue la mastectomía radical modificada (MRM), seguido de la cirugía conservadora más biopsia de ganglio centinela. Se realizó disección axilar (DA) como procedimiento único en una paciente que presentaba enfermedad oculta en la mama. En 30 pacientes se logró evitar la disección axilar (tabla 3). El promedio de tiempo desde finalizada la quimioterapia a la cirugía fue de 4.1 semanas (rango 2-8 semanas).

Tabla 3. Tipo de cirugía realizada

Tipo de cirugía	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mastectomía radical modificada	23	33.3
*Cirugía conservadora más biopsia de ganglio centinela	21	30.4
*Cirugía conservadora más disección axilar	15	21.7
Mastectomía simple más biopsia de ganglio centinela	5	7.2
Mastectomía subcutánea más biopsia de ganglio centinela	4	5.8
Disección axilar	1	1.4

*En cirugía conservadora se incluyó los procedimientos de cuadrantectomía y tumorectomía

Sobre la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se observó que la mayoría de las pacientes alcanzaron una RPC (58% de las pacientes) (tabla 4). El tamaño tumoral post neoadyuvancia mas frecuente fue ypT0 y el menos frecuente el ypT4. En cuanto a la enfermedad ganglionar post neoadyuvancia se observo un comportamiento muy similar, siendo ypN0 el estado más frecuente y ypN3 el más infrecuente (tabla 5).

Tabla 4. Respuesta patológica completa

Respuesta patológica completa	Frecuencia	Porcentaje (%)
ypT0/is ypN0*	40	58
No alcanzada	29	42.2

*ypT corresponde al tamaño tumoral según la biopsia y después de la quimioterapia neoadyuvante y ypN la enfermedad ganglionar según la biopsia y después de la quimioterapia neoadyuvante.

Tabla 5. Estadíaje patológico posterior a la quimioterapia neoadyuvante (TNM* patológico)

Tamaño tumoral post neoadyuvancia (ypT)	Frecuencia	Porcentaje (%)
ypT0	30	43.5
ypT1	21	30.4
ypT2	10	14.5
ypT3	7	10.1
ypT4	1	1.4
Enfermedad ganglionar (ypN)		
ypN0	56	81.2
ypN1	10	14.5
ypN2	2	2.9
ypN3	1	1.9

*TNM: Tamaño, ganglios linfáticos y metástasis según estadificación patológica, ypT corresponde al tamaño tumoral según la biopsia y después de la quimioterapia neoadyuvante y ypN la enfermedad ganglionar según la biopsia y después de la quimioterapia neoadyuvante.

Con una mediana de seguimiento de 22 meses (rango 7-50 meses), se evidenció que 17 pacientes recurrieron (24.6%; IC 95%: 0.34-0.14), de las cuales 14 pacientes tuvieron recurrencia sistémica (82.4% de las recurrencias) y 3 de ellas recurrencia local (17.6% de las recurrencias). En total fallecieron 13 pacientes durante el seguimiento (18.8%; IC 95%: 0.09-0.28). El sitio más

frecuente de recurrencia fue pulmón, seguido de hígado y cerebro (tabla 5). De las pacientes que recurrieron tuvieron un tiempo desde la recurrencia a la muerte de 5.83 meses en promedio (rango 1-18 meses), mediana de 4.5 meses.

Tabla 6. Sitio de recurrencia

Sitio de recurrencia	Frecuencia	Porcentaje de las recurrencias (%)
Pulmón	10	32
Hígado	6	19.3
Cerebro	5	16.1
Mediastino	4	12.9
Local	3	9,7
Hueso	3	9,7

En cuanto a la expresión de PD-L1, se logró realizar la prueba en 49 pacientes, de las cuales 15 pacientes fueron positivas (21.7%; IC 95%: 0.12-0.31).

Durante el tiempo de seguimiento no se logró alcanzar la mediana de SLR (figura2). En las pacientes que lograron RPC hay una tendencia hacia un menor riesgo de recurrencia estadísticamente no significativo (HR: 2.44; IC95%: 0.79-7.48; p=0.12) (Figura 3). Así mismo, las que expresaron PD-L1 positivo tuvieron una tendencia a menor riesgo recurrencia comparado con la que no lo expresaban, de manera no significativa (HR: 3.6; IC 95%: 0.46-28.05; p=0.18) (figura 4).

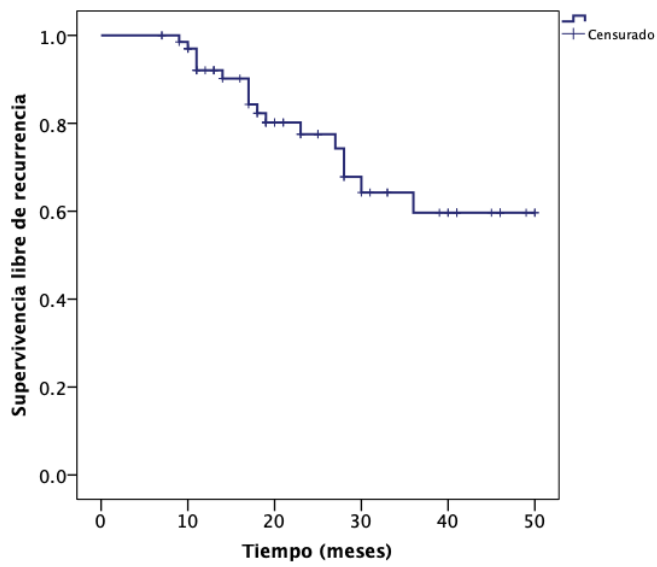


Figura 2. Probabilidad de supervivencia libre de recurrencia. Mediana de supervivencia libre de recurrencia: no alcanzada

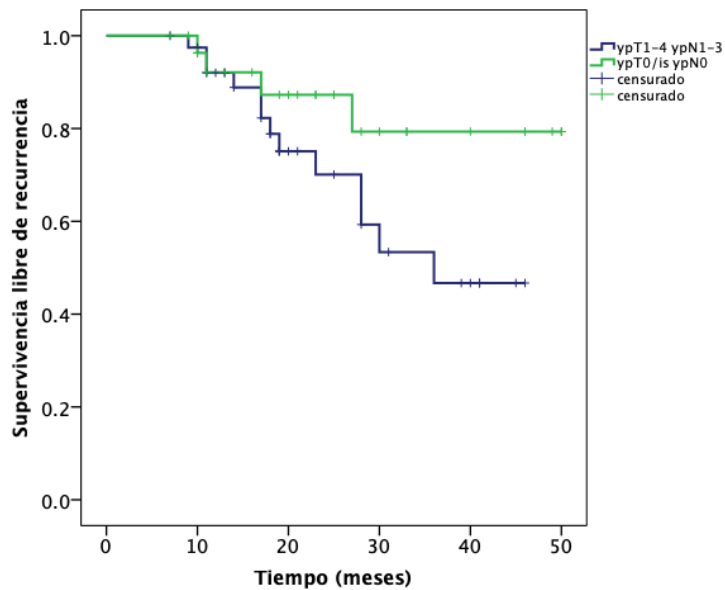


Figura 3. Supervivencia libre de recurrencia según respuesta patológica. HR: 2.44; IC 95%: 0.79-7.48; p=0.12

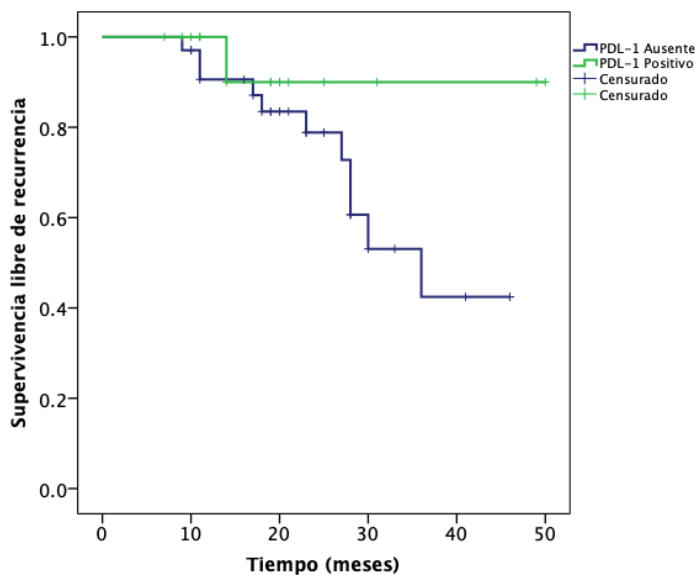


Figura 4. Supervivencia libre de recurrencia según expresión de PD-L1. HR: 3.6; IC 95%: 0.46-28.05; p=0.18

La evaluación de la RPC según expresión de PD-L1 demostró que las pacientes con dicho marcador positivo no presentan un porcentaje mayor de RPC que las negativas (46.7 vs 53.3% en PD-L1 negativo/PD-L1 positivo, p=0.36) (figura 5). Y como se observa en la figura 6 aquellas con PD-L1 positivo y RPC tienden a presentar SLR más altas, significativamente no estadístico.

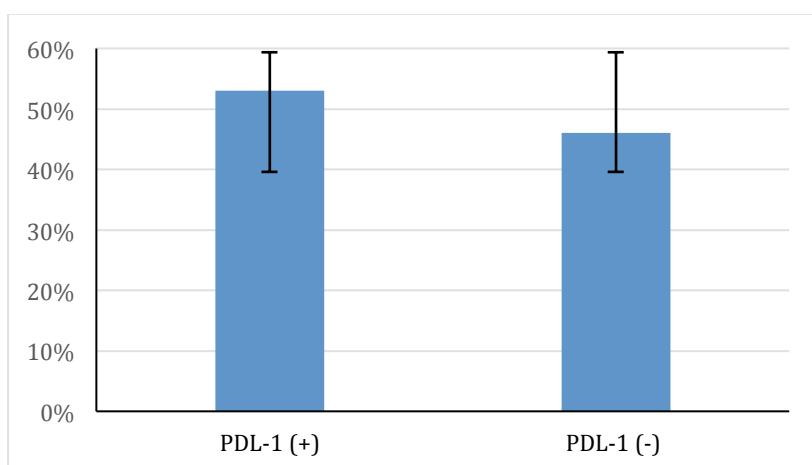


Figura 5. Respuesta patológica completa según la expresión de PD-L1 (46.7 vs 53.3% en PD-L1 negativo/ PD-L1 positivo) p=0.36

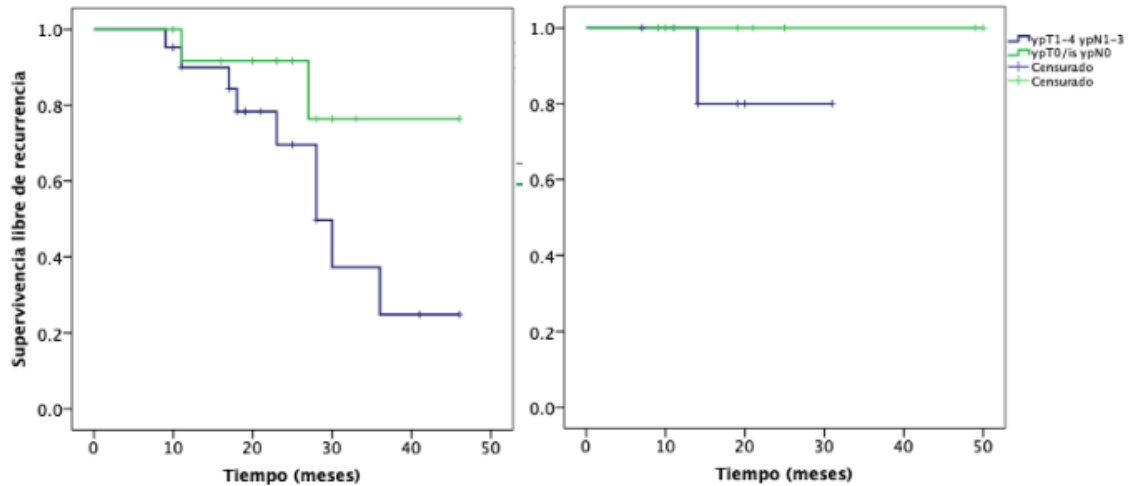


Figura 6. Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo a la respuesta patológica en pacientes sin expresión de PD-L1 (izquierda) o con expresión de PD-L1 (derecha)

Con respecto al análisis de la SG en las pacientes con recurrencia sistémica, se obtuvo una mediana desde el diagnóstico de recurrencia sistémica a la muerte de 24 meses (IC 95%: 14.8-33.1 meses) (Figura 7). En el análisis de dicha variable según expresión PD-L1 se documentó una mediana de SG en PD-L1 negativo de 33 meses (ningún paciente con PDL-1 positivo falleció durante el periodo de seguimiento, $p=0.083$) (Figura 8).

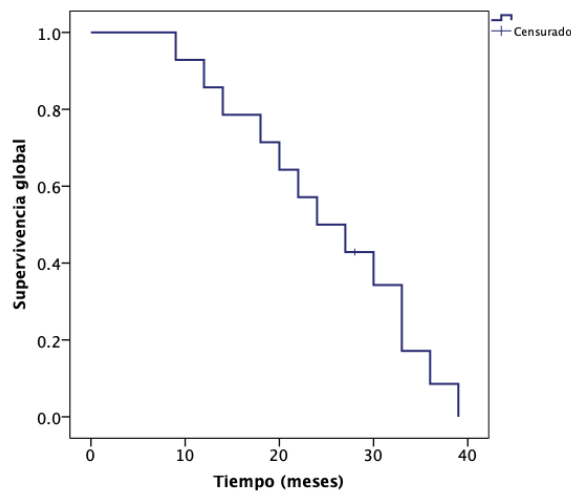


Figura 7. Mediana de supervivencia global desde el diagnóstico de recurrencia sistémica: 24 meses (IC 95%: 14.8-33.1 meses)

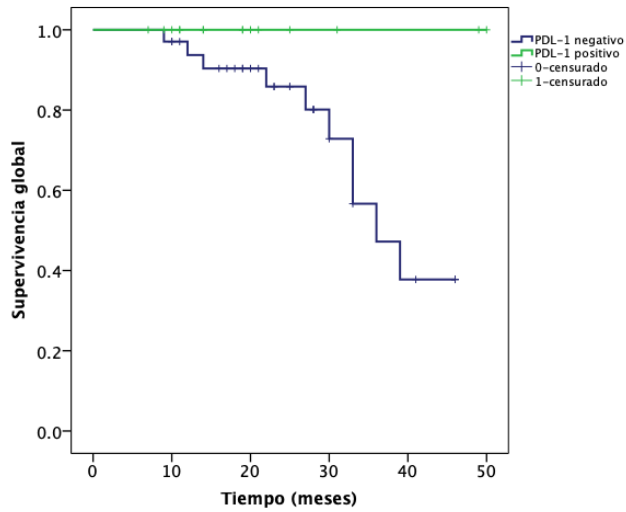


Figura 8. Supervivencia global de acuerdo a la expresión de PD-L1. Mediana de supervivencia global en PD-L1 negativo 33 meses (ningún paciente con PD-L1 positivo ha fallecido), $p=0.083$

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

En este estudio no se logró determinar que la expresión de PD-L1 usando la clona SP142 sea un factor predictivo de RPC en las pacientes estudiadas con CMTN y tratadas con quimioterapia neoadyuvante. No obstante, hubo una tendencia no significativa entre la expresión de dicho marcador y mayores tasas de RPC. En este contexto clínico hay pocos estudios en población hispana que hayan evaluado esta relación, y muchos de ellos en otras poblaciones han publicado resultados conflictivos.

En la población estudiada la edad media del diagnóstico de cáncer mama fue de 52 años, lo cual es 11 años menos que el promedio de edad reportado en Estados Unidos para todos los subtipos de cáncer de mama (63 años según datos del NIH, incluyendo población hispana)⁵⁶. En un estudio realizado en población hispana con CMTN se reportó un promedio de edad similar a nuestro estudio (50 ± 12 años)⁵⁷. Estas diferencias recalcan la relevancia de contar con datos de nuestro entorno para la toma de decisiones clínicas.

El CMTN se presenta en un porcentaje mayor de mujeres jóvenes en comparación con otros tipos de cáncer de mama¹⁶. En este estudio 23% de las pacientes eran menores de 40 años. Sin embargo, dado que el cáncer de mama es una enfermedad mucho más común entre las pacientes de edad avanzada, todavía hay un número considerable de pacientes en este grupo etario con este diagnóstico⁵⁸. Se ha descrito que aproximadamente un 25% de estos tumores se presenta en mayores de 65 años (19% de las pacientes de este estudio), lo cual representa un subgrupo de pacientes con menos probabilidad de recibir tratamiento sistémico, con una enfermedad agresiva y por lo tanto un pobre pronóstico⁵⁹.

Debido a los objetivos de este estudio sólo se seleccionaron pacientes en estadio II y III, que son las que tienen indicación de recibir quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, una de estas pacientes se estadificó como T1N0

(estadio I), por lo que pudo haber sido tratada con una cirugía de entrada. No obstante, el presente estudio no recopiló información sobre la relación mama:tumor que pudo haber influido en la opción de ofrecer terapia preoperatoria para lograr una cirugía conservadora. En tumores operables mayores de 2 cm (T2), altamente sensibles a la quimioterapia como, el CMTN y el HER2, el uso de tratamiento sistémico se prefiere antes de la cirugía¹³ y no después por que permite evaluar las repuesta al tratamiento, lo cual tiene un valor pronóstico bien establecido⁶⁰, pese a la ausencia de notables diferencia en los resultados a largo plazo de SLR y SG⁴⁴.

El CMTN es un tumor agresivo que tiene la capacidad de hacer metástasis a órganos vitales como el pulmón, hígado y cerebro, y con esto reducir severamente los periodos de supervivencia de las pacientes⁶¹. En este estudio se informó que un 82.% de las recurrencias fueron sistémicas, siendo el sitio más frecuente pulmón en un 32%, seguido de hígado en un 19.3% y cerebro en 16.1%. Según la literatura el CMTN tiene una frecuencia de metástasis en los pulmones entre un 35 y 45% de las veces, en hígado un 35% y cerebro entre 25-30%⁶¹. En este estudio se obtuvo un porcentaje mucho más bajo de metástasis a hueso que lo descrito para CMTN, el cual se puede presentar hasta en un 40% de las veces⁶¹.

El presente estudio documentó que un 52.1% de las pacientes incluidas lograron una cirugía conservadora de la mama. Este porcentaje es numéricamente mayor que el 41% reportado en el ensayo CALGB 40603⁶². En este estudio clínico fase II se incluyeron pacientes con CMTN estadio II y III, las cuales recibieron paclitaxel 80mg/m²/semanal por 12 semanas seguido de doxorubicina más ciclofosfamida en dosis densas por 4 ciclos. Las pacientes fueron aleatorizados a recibir carboplatino y/o bevacizumab . El análisis de los datos demostró que el porcentaje de cirugía conservadora en las pacientes con el esquema sin carboplatino y bevacizumab fue de un 41% y en el brazo con ambas drogas fue de 59%. Cabe resaltar que en este estudio se reportó una

tasa más alta de cirugía conservadora a pesar de que sólo 34.8% de las pacientes recibieron dosis densas y un 58% presentaban enfermedad localmente avanzada (T3 y T4) versus 21% en el CALGB 40603.

El tiempo promedio desde finalizada la quimioterapia neoadyuvante a la cirugía fue de 4.1 semanas (el tiempo máximo a la cirugía fue de 8 semanas). Este tiempo fue similar al encontrado en la revisión sobre el impacto en la supervivencia, del tiempo a la cirugía después de la quimioterapia neoadyuvante realizado por Sanford *et al*⁶³. La mayoría de las pacientes en dicho estudio tuvieron la cirugía entre 4 y 6 semanas de finalizada la quimioterapia. El retraso en la cirugía por más de 8 semanas demostró menores tasas de RPC. En un ensayo retrospectivo de 611 pacientes que evaluó el mismo objetivo evidenció no sólo el impacto en las tasas de RPC si no también una tendencia a mejorar la SG y la SLR si la cirugía era realizada entre 4 y 7 semanas después de finalizada la quimioterapia neoadyuvante⁶⁴.

En cuanto a las tasas de RPC, en el ensayo CALGB 40603⁶², se obtuvo hasta un 60% con esquema de doxorrubicina más ciclofosfamida en dosis densas más paclitaxel más carboplatino, en nuestro caso, dicho resultado no fue muy diferente, el porcentaje de RPC alcanzado fue de un 58% con los diferentes esquemas de quimioterapia empleados y 50% con antraciclinas (dosis densas) y taxano secuencial. En el ensayo clínico Geparsixto⁶⁵ que fue un estudio fase II, 588 pacientes con CMTN o HER2 positivo, estadio II-III, fueron tratados con paclitaxel semanal a 80mg/m² y doxorrubicina liposomal no pegilada a 20mg/m². Las pacientes con CMTN recibieron además bevacizumab y se aleatorizaron 1:1 a recibir carboplatino semanal. La tasa de RPC fue de un 46.1% en el grupo con carboplatino y de un 39.2% sin carboplatino.

La combinación de antraciclina más paclitaxel secuencial (\pm platino) fue utilizada en 95.7% de los casos de nuestro estudio. Esta combinación ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de mama en una tercera parte^{66,67}

y es recomendado en las guías de ESMO y ASCO como el régimen de quimioterapia preferido^{47,14}. En el meta-análisis de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)⁶⁸ se evidencia que el incremento de la intensidad de la dosis citotóxica con el acortamiento de intervalos entre ciclos o mediante la administración de drogas secuencialmente de antraciclina más taxano reduce el riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama sin incrementar la mortalidad por otras causas (mortalidad a 10 años por cáncer de mama 18.9% vs 21.3%; riesgo relativo (RR) 0.87; 95%IC: 0.83–0.92; $p < 0.0001$). La reducción en el riesgo de recurrencia es independiente del estado hormonal del tumor y tampoco está asociado a un aumento en la toxicidad, con menor incidencia de leucopenia y neutropenia febril, lo anterior probablemente asociado al uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF)⁶⁸. A pesar de la evidencia que respalda el uso de dosis densas⁶⁸ en este estudio sólo se utilizó en 34.8% de los casos, principalmente en mujeres jóvenes. Un 19% de las mujeres eran mayores de 65% y de éstas, sólo 13% recibieron esquemas con dosis densas, muy posiblemente se deba a que este subgrupo de pacientes presentan más comorbilidades y fragilidad.

En este estudio se encontró que un 8.7% de las pacientes utilizaron carboplatino, lo cual podría corresponder a un mayor uso de los platinos a nivel internacional y probablemente sea influenciado por los hallazgos positivos de los estudios Geparsixto y CALGB 40603^{62,65}, en el aumento de las tasas de RPC en tumores triple negativo.

También se observó un incremento en el uso de capecitabina adyuvante en pacientes que no alcanzaron RPC a partir del 2019 (37.9% de las pacientes de que no alcanzar RPC recibieron dicha droga). El incremento en la práctica clínica de esta quimioterapia es probable que se deba a la publicación del estudio CREATE-X⁶⁹ y el meta-análisis de Huo *et al*⁷⁰ que demostraron un impacto en la SLR y SG con el uso de capecitabina adyuvante en pacientes que no alcanzan RPC, particularmente en CMTN. Sin embargo se requieren

estudios en nuestra población que evalúen el impacto de esta droga en la supervivencia de las pacientes.

La expresión de PD-L1 en el cáncer de mama es generalmente baja y es más comúnmente expresado en el subtipo triple negativo⁷¹. En la literatura publicada este nivel de expresión varía entre 19 y 93%⁷¹. Esta variación tan amplia es consecuencia de la falta de estandarización en la evaluación de PD-L1, con ensayos que utilizan diferentes clones anti PD-L1 y diferentes escalas de medición, por lo que la comparación entre estudios sobre PD-L1 ha sido muy controvertida⁷¹. En nuestro caso se evaluó la prevalencia de la expresión de PD-L1 con el ensayo diagnóstico SP142 y se reportó positiva la expresión en 21.7% de las pacientes, lo cual es un porcentaje bajo comparado con el 40.9% de expresión reportado por Schmid *et al*⁷² en el estudio IMpassion 130, que llevó a la aprobación acelerada por FDA para el uso de atezolizumab (anticuerpo monoclonal anti PD-L1) en combinación con nab paclitaxel para el tratamiento de CMTN irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1⁷². En el ensayo IMpassion 131, que fue un estudio con similar diseño al IMpassion 130, que evaluó atezolizumab con paclitaxel, el porcentaje de expresión de PD-L1 fue entre 44 y 46%⁷³. La tasa de expresión de PDL-1 en ambos estudios fue basado en el ensayo diagnóstico SP142 como el usado en esta investigación. Comparados con estos ensayos clínicos, el porcentaje de tinción que se obtuvo en el presente estudio fue significativamente inferior. Una hipótesis es que este resultado puede ser diferente debido a variaciones geográficas o variaciones en la técnica de realización.

Si se analiza el papel de la expresión de PD-L1 con la RPC, esta relación no está del todo definida. En algunos estudios la expresión de PD-L1 está asociado con menores tasas de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante⁷⁴, mientras otros sugieren un mejor pronóstico con la asociación⁷⁵. En otros estudios no se ha encontrado relación con ninguna variable clinicopatológica y el pronóstico de la enfermedad⁷¹. En el estudio de Ghosh *et al* se probó que la expresión de PD-L1 podría no correlacionar con las tasas de respuesta, pero su

expresión podría mejorar los resultados a largo plazo como SG Y SLR⁷⁵. En nuestro caso no hubo correlación entre la RPC y la expresión de PD-L1, aunque si una tendencia a que esta fuera superior con PD-L1 positivo (46.7 vs 53.3% en PD-L1 negativo/PD-L1 positivo). Similar a lo ocurrido en el estudio fase III Keynote 522⁷⁶ de pembrolizumab neoadyuvante en CMTN, en el cual el grupo de pacientes con quimioterapia estándar presentó una tasa de RPC de 51.2 % y ésta fue superior en el subgrupo con PD-L1 positivo en comparación con PD-L1 negativo (54.9% versus 30.3% respectivamente). Sin embargo tal estudio empleó el CPS (*combined positive score*, PD-L1 positivo en células tumorales e inmunes) para medir la expresión de PD-L1, un método diferente al usado en el presente análisis.

La mediana de SG y de SLR de esta cohorte de pacientes no fue alcanzada durante el periodo mediano de seguimiento de 22 meses. En el análisis de SLR según la RPC, se evidenció que aquellas pacientes que no logran alcanzarla tienen un mayor riesgo de recurrencia, aunque sin significancia estadística (Hazard ratio (HR): 2.44; IC 95%: 0.79-7.48; p=0.12). Este periodo de seguimiento no fue lo suficientemente extenso para demostrar que estas variables fueran superior en el grupo con RPC versus las que no. Sin embargo, otros estudios sugieren un beneficio clínico sostenido en pacientes con CMTN quienes alcanzan la RPC después de la quimioterapia neoadyuvante^{46,77}. Como se demostró en el meta-análisis de Cortazar *et al*, existe una fuerte asociación con RPC (definido como no enfermedad en la mama ni los ganglios linfáticos) después de la quimioterapia neoadyuvante con un beneficio a largo plazo con respecto a la supervivencia libre de eventos y la SG⁷⁷. Esta asociación es más fuerte en pacientes con CMTN en comparación con otros subtipos, con un HR para progresión local, a distancia o muerte por cualquier causa de 0.24 y un HR para muerte de 0.16 a favor de pacientes con RPC en comparación con las que no⁷⁷.

El tiempo desde la primera recurrencia a la muerte fue bastante corto, con una mediana de 4.5 meses (rango 1-18 meses) y la mediana SG en este subgrupo de pacientes que progresaron fue de 24 meses (IC 95%: 14.8-33.1 meses). Esto refleja el comportamiento agresivo del CMTN, ya que las recurrencias a distancia y a órganos vitales como pulmón, hígado y cerebro afectan negativamente el pronóstico de esta enfermedad⁵⁹. Además, es posible que algunas pacientes tuvieran un estado funcional muy deteriorado, no usaron quimioterapia de primera línea y la imposibilidad de acceso a nuevos fármacos. En estudios como el IMpassion 130 la mediana de SG en el grupo con atezolizumab más nabpaclitaxel fue de 21.3 meses y en el grupo control de 17.6m⁷⁶. Lo anterior evidencia que incluso con los mejores tratamientos actuales la SG de las pacientes con CMTN con metástasis a distancia es corta.

Finalmente, la expresión de PD-L1 en el presente estudio no correlaciona con la SLR ni la SG, por la misma limitante del tamaño de la población y el periodo de seguimiento del estudio. Sin embargo, hay una clara tendencia a ser superior en las pacientes PD-L1 positivo, que además presentaron tasas de RPC superior. Las pacientes que alcanzaron una SLR mayor fueron aquellas con PD-L1 positivo y RPC. Esta relación entre expresión de PD-L1 y la supervivencia de los pacientes es bastante inconsistente, con algunos estudios asociando una supervivencia más corta con PD-L1 positivo y otros ninguna asociación o incluso una supervivencia mayor. En el estudio de Ghada *et al*⁷¹, que utilizó un metodología similar al nuestro y utilizaron el mismo ensayo diagnóstico SP142, presentaron resultados similares, sin encontrar un relación significativa entre PD-L1 y variables clínico patológicas, pero con una tendencia no significativa a un pronóstico favorable en aquellas con expresión de PD-L1.

Otra limitante del estudio, fue el análisis retrospectivo y en un solo centro, lo cual aumenta la posibilidad de que ocurra un sesgo de selección. Además, muchas de las biopsias por aguja gruesa iniciales no se encontraron resguardadas en el Hospital San Juan de Dios, ya sea por que fueron

realizadas en centros privados o en otros hospitales públicos. Por lo anterior, no se pudo tener acceso a ellas para la realización del PD-L1 y por lo tanto, limitó aún más el tamaño de la muestra.

Es probable que existan otros factores que puedan influenciar el efecto pronóstico de la expresión de PD-L1 y que aún no son del todo claros. Sin embargo este estudio utilizó un ensayo que se emplea más en la práctica clínica diaria, con población homogénea de pacientes con CMTN y por lo tanto arroja resultados más aplicables a nuestro contexto clínico.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. El presente estudio demuestra que no existe correlación entre la expresión de PD-L1 y la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama triple negativo sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el HSJD durante el período comprendido entre Enero de 2017 y Diciembre de 2020.
2. Las características de las pacientes incluidas en este estudio fueron una edad promedio de 51.8 años, estadio tumoral más frecuente fue T3 y T2, con enfermedad ganglionar N0 y N1. La cirugía que más se empleó fue la cirugía conservadora, el 58% de las pacientes lograron RPC, las antraciclinas y taxanos secuencial fue la quimioterapia que mayormente se utilizó y el sitio de mayor recurrencia fue el pulmón.
3. Durante el periodo de seguimiento de este estudio no se logró alcanzar la mediana de SLR ni SG para la población total. En cuanto a la SLR para aquellas que lograron RPC, hubo una tendencia no significativa a ser superior en las que pudieron alcanzarla. En las pacientes que recurrieron se evidenció un tiempo muy corto desde la recurrencia a la muerte, con una mediana de 4.5 meses. La mediana de supervivencia global de las pacientes que recurrieron fue de 24 meses.
4. La SLR y la SG de las pacientes que expresan PD-L1 impresiona ser superior, sin embargo no fue estadísticamente significativo. La misma tendencia positiva se observó con la SLR en pacientes con RPC y que a su vez expresan PD-L1.

RECOMENDACIONES

1. Sería recomendable realizar este estudio en los demás hospitales públicos de la CCSS que tratan pacientes con cáncer de mama. Esto permitiría tener una muestra de mayor tamaño y con una mejor representación de la población costarricense.
2. También se podría aumentar el seguimiento del estudio durante más años con lo cual no sólo se aumentaría el tamaño de la muestra, sino que además permitiría madurar los datos de SLR y SG.
3. Finalmente se podría utilizar otras de clonas de PD-L1 para valorar si se mantienen los resultados obtenidos o es una relación exclusiva con la clona SP-142.

CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Costa Rica Globocan (Internet). 2021. The Global Cancer Observatory, disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/188-costa-rica-fact-sheets.pdf>
2. Cáncer de mama (Internet). 2021. Organización mundial de la Salud, disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/breast-cancer>
3. Harbeck N, Penault –Llorca F, Cortes J, Gnant N, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast Cancer. Nature Reviews. 2019; 5 (66): 1-31.
4. Medina M, Oza G, Sharma A, Arriaga L, Hernández JM, Rotello V, et al. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17 (6): 1-32.
5. Li Y, Vennapusa B, Chang Ch-W, Tan D, Nakamura R, Rin BS, et al. Prevalence Study of PD-L1 SP142 Assay in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology. 2021; 29 (4): 258-264.
6. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. BMC Medicine. 2019; 17 (90): 1-9.
7. Cerbelli B, Pernazza A, Botticelli A, Fotunato L, Monti M, Sciatella P, et al. PD-L1 Expression in TNBC: A Predictive Biomarker of Response to Neoadjuvant Chemotherapy?. Biomed Research International. 2017; (1750925): 1-7.
8. All cancers Globocan (Internet). 2020. The Global Cancer Observatory, disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
9. Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: Prevention must also. Breast Cancer Res Treat. 2014; 145(3): 567–79.

10. Ministerio de Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud, Registro Nacional de Tumores. 2014. Incidencia de tumores malignos, disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/incidencia>
11. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer Breast cancer . Lancet. 2017; 389: 1134-1150.
12. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019; 321(3): 288–300.
13. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019; 30 (8): 1194-1220.
14. Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: Impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. Breast Cancer Res Treat. 2016; 159:257-63.
15. Wolff AC, Hammond MH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol. 2018; 36(20): 2105–2122.
16. Stovgaard ES, Nielsen D, Hogdall E, Balslev E. Triple negative breast cancer—prognostic role of immune-related factors: a systematic review. Acta Oncol Madr. 2018; 57(1): 74–82.
17. Loi S, Maccallum P, Centre C. Triple-negative breast cancer : recent treatment advances. F1000Research. 2019; 8: 1–11.
18. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. Oncologist. 2016; 21(9): 1050–62.
19. Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. Drug Deliv Transl Res. 2018; 8(5): 1483–507.

20. Palma G, Frasci G, Chirico A, Esposito E, Siani C, Saturnino C, et al. Triple negative breast cancer: Looking for the missing link between biology and treatments. *Oncotarget*. 2015; 6(29): 26560–74.
21. Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol*. 2014; 232(2):142–50.
22. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: Challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(11): 674–90.
23. Anders C, Abramson V, Tan T, Dent R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. *American Society of Clinical Oncology*. 2016; 35: 34-42.
24. Enseyat-Mendez M, Linas P, Orozco J, Íñiguez S, Salom M, Sese B, DiNome M, Marzese D. Current Triple-Negative Breast Cancer Subtypes: Dissecting the Most Aggressive Form of Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021; 11(681476): 1-8.
25. Yin L, Duan J, Bian X, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research*. 2020; 22(61): 1-13.
26. Jitariu AA, Cîmpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: The kiss of death. *Oncotarget*. 2017; 8(28): 46652–62.
27. Hartkopf AD, Taran FA, Wallwiener M, Walter CB, Krämer B, Grischke EM, et al. PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade to Treat Breast Cancer. *Breast Care*. 2016; 11(6): 385–90.
28. Kwa MJ, Adams S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): Where to go from here. *Cancer*. 2018; 124(10): 2086–103.
29. Bertucci F, Gonçalves A. Immunotherapy in Breast Cancer: the Emerging Role of PD-1 and PD-L1. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19(10): 64.
30. Muenst S, Soysal SD, Gao F, Obermann EC, Oertli D, Gillanders WE. The presence of programmed death 1 (PD-1)-positive tumor-infiltrating

- lymphocytes is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 139(3): 667–76.
31. Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(4): 326–32.
 32. Li Z, Qiu Y, Lu W, Jiang Y, Wang J. Immunotherapeutic interventions of Triple Negative Breast Cancer. *J Transl Med.* 2018; 16(1):1–19.
 33. Planes-Laine G, Rochigneux P, Bertucci F, Chrétien AS, Viens P, Sabatier R, et al. PD-1/PD-L1 Targeting in Breast Cancer: The First Clinical Evidences Are Emerging. A Literature Review. *Cancers (Basel).* 2019; 11(7): 1033.
 34. Nowicki TS, Hu-lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 blockade. 2019; 24(1): 47–53.
 35. Vikas P, Borcharding N, Zhang W. The clinical promise of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 6823–33.
 36. Schütz F, Stefanovic S, Mayer L, Von Au A, Domschke C, Sohn C. PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017; 40(5): 294–7.
 37. Botti G, Collina F, Scognamiglio G, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) tumor expression is associated with a better prognosis and diabetic disease in triple negative breast cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: E459.
 38. Zhang M, Sun H, Zhaos S, et al. Expression of PD-L1 and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8: 3347-31354.
 39. Li X, Wetherit CS, Krishnamurti U, et al. Stromal PD-L1 expression is associated with better disease-free survival in triple-negative breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2016; 146: 496-502.
 40. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(19): 5064–74.

41. Gralow J, Burstein H, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2018; 26: 814-819.
42. Kilelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. 2015; 220: 1063-1069.
43. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785.
44. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (3):188-94.
45. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1275-1281.
46. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384: 164-172.
47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 8.2021 Breast Cancer.
48. Chen S, Wang RX, Liu Y, Yang WT, Shao ZM. PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer*. 2017; 140(6): 1384–95.
49. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(1): 105–13.
50. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as

- preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (12): 2676-85.
51. Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J. et al; German Breast Group. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100 (8): 542-51.
 52. Hammond, M. E. et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2784–2795.
 53. F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2021. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay (CE IVD), disponible en:
https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/ventana-pd-l1-_sp142-assay2.html#productSpecs
 54. Amin M, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8ed, Springer International Publishing; 2017.
 55. Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer (NIH), 2022 (Internet). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>.
 56. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer (Internet). 2021. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
 57. Lara F, Pérez V, Saavedra D, Cerda M, Arce C, Motola D, Villarreal C, et al. Triple-Negative Breast Cancer in Hispanic Patients. *Cáncer.* 2011; 117 (16): 3658-3669.
 58. Tzikas AK, Nemes S, Linderholm B. A comparison between young and old patients with triple negative breast cancer: biology, survival and metastatic patterns. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2020; 182: 643-654

59. Engebraaten O, Vollan H, Børresen-Dale AL. Triple-negative breast cancer and the need for new therapeutic targets. *The American journal of pathology*. 2013; 183(4): 1064–1074.
60. Kern P, Von Minckwitz G, Puetter C, Pavlidou S, Flach A, Kimmig R, et al. Prognostic impact of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in 648 patients with triple-negative breast cancer. *Anticancer Res*. 2015; 35(10): 5479–84.
61. Gote V, Nookala AR, Bolla PK, Pal D. Drug Resistance in Metastatic Breast Cancer: Tumor Targeted Nanomedicine to the Rescue. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(9): 4673.
62. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(1): 13–21.
63. Sanford RA, Lei X, Barcenas C, Mittendorf E, Caudle A, Valero V. Impact of time from completion of neoadjuvant chemotherapy to surgery on survival outcomes in breast cancer patients. *Annals of Surgury Oncology*. 2016; 23 (5): 1515-21.
64. Suleman K, Almalik O, Haque E, Mushtaq A, Badran A, Alsayed A, et al. Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome?. *Oncology*. 2020; 98(3): 168–173.
65. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(7): 747–756
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472):1687–1717

67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379 (9814): 432–444.
68. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019; 393(10179): 1440–1452.
69. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376(22): 2147–2159.
70. Huo X, Li J, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, Du F, Zhao J. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021; 21: 78.
71. Ghada AJ, Dabbagh TZ, Al-Rimawi D, Sughayer MA. Expression of PD-L1 using SP142 CDx in triple negative breast cancer. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2021; 51: 151703.
72. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. 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*. 2021; 21(1): 44–59.
73. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021; 32(8): 994–1004.

74. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Morisaki T, et al. Prediction of treatment responses to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer by analysis of immune checkpoint protein expression. *Journal of Translational Medicine*. 2018; 16(1): 87.
75. Ghosh J, Chatterjee M, Ganguly S, Datta A, Biswas B, Mukherjee G, et al. PDL1 expression and its correlation with outcomes in non-metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Ecancermedicalsecience*. 2021; 15: 1217.
76. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(9): 810–821.
77. Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortés J, Ramsey SD, et al. Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Research*. 2020; 80(24): 5427–5434.