

eISSN: 2661-6653

ONCOLOGÍA

Volumen 34 • Número 2 • Agosto - Noviembre, 2024

EDITORIAL

La educación médica en tiempos de inteligencia artificial
Medical education in times of Artificial Intelligence

Tannia Rivera Rivera 59

ARTÍCULOS

Displasia fibrosa ósea: reporte de caso
Fibrous bone dysplasia: A case report

Noemi Bautista Litardo y Raúl Peralta Rodríguez 62

Síndrome de lisis tumoral: artículo de revisión
Tumor lysis syndrome: review article

Maritza Johanna Enríquez Enríquez 68

Disease Free Survival and Overall Survival in Triple-Negative Breast Cancer
Patients with Post-Neoadjuvant Residual Disease Treated with Adjuvant
Capecitabine

Capecitabine in breast cancer

*Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de
mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia tratadas con
capecitabina adyuvante*

Capecitabina en cáncer de mama

Oviedo-Tábor et al. 77

La Revista ONCOLOGÍA (Ecuador), de periodicidad cuatrimestral, es la publicación científica oficial de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer de Ecuador (SOLCA). Busca mejorar la calidad investigativa, docente, clínica y teórica de los temas relacionados con el área de la oncología.

La Revista se encuentra bajo la Licencia Creative Commons CC [BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Sigue estrechamente las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), para la uniformidad de manuscritos enviados a revistas biomédicas.

DIRECTORA

Dra. Katherine García Matamoros
Departamento de Oncología, SOLCA- Guayaquil, Ecuador
revistaoncologia@gmail.com

JEFE DE EDITORES DE SECCIÓN

Dra. Evelyn Valencia Espinoza
Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona - España
evelyn.valencia.es@gmail.com

Dra. Lorena Sandoya Onofre
Departamento de Docencia e Investigación, SOLCA- Guayaquil, Ecuador.
revista@solca.med.com

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Guillermo Paulson Vernaza
Coordinador del Postgrado de Oncohematología, Universidad de Guayaquil, Ecuador

Dr. Carlos Ubeda de la Cerda
Director de la JOHAMSC (Journal of Health and Medical Sciences), Universidad de Tarapacá, Chile.

Dr. Saul Suster
Departamento de Patología, The Medical College of Wisconsin, Estados Unidos.

Dr. Amado Xavier Freire Torres
Departamento de Medicina, UTHSC COM at Memphis Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Estados Unidos.

Dr. Luis E. Fayad
Departamento de Linfomas, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, Estados Unidos.

Dr. Harry E Fuentes-Bayne
Departamento de Oncología – Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota, Estados Unidos.

Dr. Roberto A León Ferre
Departamento de Oncología – Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota, Estados Unidos.

Dr. Luis Alberto Mas Lopez
Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú

Dra. Carolina Bernabé Ramirez
Departamento de Oncología, Albert Einstein College of Medicine, Estados Unidos.

Dr. Carlos E. Velasco Terán
Vicepresidente de la Junta de revisión interna de estudios de Investigación Humana, Baylor Health Care System, Estados Unidos.

Dr. Luís Tamariz Amador
Hematólogo Clínico, Clínica Universitaria de Navarra, España.

DIRECTOR ÉMERITO

Dr. Juan Tanca Campozano
SOLCA - Guayaquil, Ecuador

CONSULTAR LA REVISTA

<https://roe.solca.med.ec/index.php/johs/index>

ENVIAR UN ARTÍCULO

<https://roe.solca.med.ec/index.php/johs/user/register>

INDEXACIONES

LILACS-Ecuador: EC104.1
CROSSREF: 10.33821
LATINDEX: folio 11231
DOAJ: 2661-6653

SOPORTE TÉCNICO

[Journals & Authors](#)

La educación médica en tiempos de inteligencia artificial

Medical education in times of Artificial Intelligence

Dra. Tannia Rivera Rivera 

Jefa del Departamento de Docencia e Investigación SOLCA - Guayaquil. Ecuador

tannia.m.rivera@solca.med.ec

Recibido: 08/05/2024

Aceptado: 24/06/2024

Publicado: 30/08/2024

La evolución de la raza humana es el resultado de muchos años de historia incomparable, basada en cambios de épocas y de generaciones. Antes éramos analógicos y ahora somos tecnológicos. La docencia no es ajena a esta evolución; esta ha avanzado en la transformación digital y tecnológica, y la forma como la nueva juventud la viene transformando abarca tanto a la educación básica como motivaciones, conductas diferentes, incluso formas de hablar y de vestir.

Resulta primordial en la época actual para quienes ejercemos la docencia, y en especial la docencia médica, comprender y adaptarnos a esos cambios. Nuestros maestros, abuelos, bisabuelos, médicos, quienes dejaron un camino trazado, eran nuestros ejemplos. Sin embargo, debemos reconocer que pasaron a ser la “generación de la vieja guardia”, de quienes se aprendió no solo medicina, sino también valores humanitarios, lealtad y ética. Líderes innatos que se transformaron en nuestros mentores, lo que poco a poco se ha ido perdiendo. Actualmente, estamos ante la nueva generación de *millennials*, quienes no superan una realidad sin tecnología, ya que aprendieron y aprenden sobre desarrollo escolar, diversiones y hasta sus actividades laborales frente a una pantalla [1].

En este caso, la inteligencia artificial (IA) juega un papel predominante en la educación y en el tratamiento médico, lo que ha transformado un teléfono inteligente con tecnología de alta calidad en un aparato para diagnósticos y tratamientos médicos. ¿Te gustaría cambiarlo? ¿Qué panorama ofrece esta situación desde la perspectiva de nuestra sociedad?

Según Heráclito de Éfeso, “el cambio es la única constante”, esto es evolución segundo a segundo, sin dejar de tomar en cuenta que, para los grandes entendidos, estos cambios y su relación con los errores médicos atentan contra la seguridad del paciente. Para el más alto nivel de labores auxiliares y administrativas, y con un enfoque ejemplar, se ha introducido la tecnología médica. Asimismo, esta ha sido evaluada según nuevas oportunidades de carácter automático: con una sola tecla se pone en funcionamiento nuestro entorno, y esta es la nueva forma de la medicina que abarca desde la interpretación de imágenes hasta el acto quirúrgico mediante el uso de la robótica [1,2].

Practicar docencia en la actualidad resulta complejo y para algunos la adaptación es difícil, pues, aunque existen grandes laboratorios en simulación médica creados con IA, estos pueden ser de difícil acceso para quienes no tienen vinculación universitaria. Ya existen capacitaciones docentes en el tema, simulaciones que permiten crear

Cómo citar: Rivera Rivera T. La educación médica en tiempos de inteligencia artificial. *Oncología* (Ecuador). 2024;34(2): 59-61. <https://doi.org/10.33821/752>

escenarios reales, además de valorar competencias y destrezas, de tal forma que lo recomendable será incluir la IA como parte del p \acute{e} nsum acad \acute{e} mico en los nuevos programas para m \acute{e} dicos de pregrado y posgrado [3].

Uno de los desaf \acute{e} os de la introducci \acute{o} n de IA en medicina es la p \acute{e} rdua de la poca interacci \acute{o} n con el paciente, aunque es claro que en algunas especialidades, como rehabilitaci \acute{o} n f \acute{i} sica, fisioterapia y salud mental, no podr \acute{i} a ser reemplazada [3]. Actualmente existen *chatbots* para uso de m \acute{e} dicos, triadas de pacientes y asistentes profesionales en investigaciones cl $\acute{i$ nicas que est \acute{a} n disponibles en la IA, as \acute{i} como privilegios e informaci \acute{o} n. Tambi \acute{e} n hay posibles cambios en la informaci \acute{o} n, complicaciones m \acute{e} dico-legales, fabricaci \acute{o} n de im \acute{a} genes y plagio; sobre todo en art $\acute{i$ culos cient $\acute{i$ ficos que pueden ser creados en plataformas digitales que contienen informaci \acute{o} n no clasificada y que eventualmente no podr \acute{i} an ser detectados por los sistemas antiplagio [4].

En el \acute{a} mbito oncol $\acute{o$ gico, la IA se integra cada d \acute{i} a m \acute{a} s de manera multimodal con el uso de im \acute{a} genes radiol $\acute{o$ gicas, histol $\acute{o$ gicas y diagn $\acute{o$ sticos moleculares avanzados, lo que est \acute{a} representando nuevas oportunidades de aprendizaje autom \acute{a} tico. Esto con el prop $\acute{o$ sito de llegar a la oncolog \acute{i} a de precisi \acute{o} n, que va m \acute{a} s all \acute{a} de la gen $\acute{o$ mica y las t \acute{e} cnicas moleculares est \acute{a} ndar. Sin embargo, la organizaci \acute{o} n de informaci \acute{o} n a trav \acute{e} s del *big data* y la integraci \acute{o} n de m \acute{e} todos computacionales para el an $\acute{a$ lisis y diagn $\acute{o$ stico de esas lesiones heterog \acute{e} neas se convierten en un reto, y tienen el objetivo de guiar, en un futuro no muy lejano, la integraci \acute{o} n hacia la educaci \acute{o} n e investigaci \acute{o} n biom \acute{e} dica [5].

En la modalidad de educaci \acute{o} n en medicina actualmente dirigida por Ram \acute{e} rez Arias, formada en cuatro aristas, se mantiene la ense \mathfrak{a} anza utilizando herramientas tecnol $\acute{o$ gicas y presentaciones interactivas. Esto promueve el profesionalismo sin perder de vista la \acute{e} tica profesional, humanista, y modera el comportamiento en la relaci \acute{o} n m \acute{e} dico-paciente y entre el personal de salud. Se espera que esto no contribuya a alteraciones en el c \acute{o} digo de vestimenta: "el m \acute{e} dico siempre debe parecer m \acute{e} dico". Con la comunicaci \acute{o} n efectiva, buscamos en el diario asistencial herramientas para comunicarnos directamente con el paciente, sus familiares y sus compa \mathfrak{a} eros, con el objetivo de evitar controversias en el entendimiento. El docente habla y autoriza a sus alumnos, lo cual es una excelente oportunidad de establecer contactos al interrelacionarse y realizar tutor \acute{i} as entre sesiones grupales para discutir casos cl $\acute{i$ nicos o simplemente discutir sobre la c \acute{a} mara de un t \acute{e} cnico laboratorista [1].

Por un lado, la implementaci \acute{o} n de la IA en un futuro pr \acute{o} ximo podr \acute{i} a beneficiar la automatizaci \acute{o} n de procesos que pueden permitir la interrelaci \acute{o} n entre m \acute{e} dico y paciente; quiz \acute{a} s mejorar la precisi \acute{o} n diagn $\acute{o$ stica llegando a ser un copart $\acute{i$ cipe de las decisiones terap \acute{e} uticas, pero cada vez resultar \acute{a} necesario hacer revisiones cr $\acute{i$ ticas y bibliogr \acute{a} ficas del tema [4]. Por otro lado, la medicina actual no deja de ser preventiva, predictiva, participativa, personalizada y de precisi \acute{o} n, con las nuevas terapias objetivas se llega a vincular la personalizaci \acute{o} n y precisi \acute{o} n en la nueva medicina basada en evidencias que requieren de programas de ense \mathfrak{a} anza eficientes, apoyados en el perfeccionamiento y divulgaci \acute{o} n del nuevo conocimiento [6].

La educaci \acute{o} n m \acute{e} dica se ha transformado entonces con la aplicaci \acute{o} n pr \acute{a} ctica de nuevas herramientas, pero mantiene los viejos desaf \acute{e} os en educaci \acute{o} n. Esta interacci \acute{o} n din \acute{a} mica entre innovaci \acute{o} n y continuidad destaca la naturaleza evolutiva de la educaci \acute{o} n m \acute{e} dica, y la mantiene a la vanguardia del panorama sanitario.

1. Abreviaturas

IA: inteligencia artificial

2. Informaci \acute{o} n administrativa

2.1 Archivos adicionales

Ninguno declarado por el autor.

2.2 Agradecimientos

No aplica

2.3 Contribuciones de los autores

Conceptualización, análisis formal, investigación y redacción del borrador original, doctora Tannia Rivera Rivera.

2.4 Financiamiento

Ninguno.

2.5 Declaraciones

2.5.1 Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Arias JLR, Weber FR, Lujano RO. La educación médica para las últimas generaciones. Acta Médica Grupo Ángeles. 2018;16(3):267-70.
2. Ruibal-Tavares E, Calleja-López JR, Rivera-Rosas CN, Aguilera-Duarte LJ. Inteligencia artificial en medicina: panorama actual. REMUS - Rev Estud Med Univ Sonora, (10). <https://doi.org/10.59420/remus.10.2023.178>
3. Lanzagorta-Ortega D, Carrillo-Pérez DL, Carrillo-Esper R. Inteligencia artificial en medicina: presente y futuro. Gac Médica México. 2023;2;158(91):977-8.
4. Guillén-López OBGL, Álvarez-Mayorga JH, Calle-Jacinto De Guillén DE. El pulso de la Inteligencia Artificial y la alfabetización digital en Medicina: Nuevas herramientas, viejos desafíos. Rev Médica Hered. 2023;20;34(4):234-5.
5. Loaiza-Bonilla A. La inteligencia artificial en oncología: contexto actual y una visión hacia la próxima década. Revista Medicina. 2021;43(4):527-34.
6. Agustín NJ, Barcudi R, Majul E, Ruffino S, De Mateo Rey J, Joison A, Baiardi G. La inteligencia artificial en la educación médica y la predicción en salud. Rev. Methodo. 2021;6(1):44-50. [https://doi.org/10.22529/me.2021.6\(1\)07](https://doi.org/10.22529/me.2021.6(1)07)

Displasia fibrosa ósea: reporte de caso

Fibrous bone dysplasia: A case report

Noemi Bautista Litardo¹ y Raúl Peralta Rodríguez^{2*}

1 Servicio de Endocrinología, SOLCA. Guayaquil, Ecuador.

2 Servicio de Medicina Interna, SOLCA. Guayaquil, Ecuador.

Recibido: 23/12/2023

Aceptado: 29/03/2024

Publicado: 30/08/2024

RESUMEN

Introducción: La displasia fibrosa ósea es una enfermedad que afecta la composición normal del hueso, en cualquier parte del sistema esquelético, ya sea de forma monostótica o poliostótica, y provoca masas tumorales de tejido fibroso conectivo. A su vez, engloba un amplio espectro fenotípico que puede variar según la edad de aparición y aparatos afectados como las endocrinopatías. En cuanto a su diagnóstico, en caso de que solo afecte a un solo hueso sin ningún otro hallazgo, se necesitaría únicamente confirmación histopatológica. Su tratamiento se basa en la cirugía, fármacos antirresortivos, como el ácido zolendrónico, medicamentos inmunológicos y manejo del dolor en caso de que se requiera. **Caso clínico:** Un adolescente de 14 años acude al servicio de Medicina Interna con asimetría facial. En la tomografía axial computarizada de cráneo, se evidencia una lesión expansiva esclerótica con densidad de vidrio esmerilado en el maxilar superior y la región cigomática derecha. El reporte de patología de una biopsia confirmó el diagnóstico de displasia fibrosa ósea. **Conclusión:** Este tipo de displasia es infrecuente y puede tener un curso asintomático no progresivo, o también presentar cambios cosméticos y dolor exacerbante en la etapa progresiva, lo que representa un desafío en el diagnóstico del paciente. Varios factores deben tomarse en consideración para elegir el mejor tratamiento para el paciente. Por tal motivo, debe estudiarse de manera temprana para su decisión terapéutica oportuna.

Palabras Clave: Displasia fibrosa ósea, displasia fibrosa monostótica, maxilectomía, ácido zolendrónico.

ABSTRACT

Introduction: Fibrous bone dysplasia is a bone disease that affects the normal composition of the bone, in any part of the skeletal system, whether it is monostotic or polyostotic, causing tumor masses of fibrous connective tissue. At the same time, it encompasses a wide phenotypic spectrum that can vary depending on the age of onset and the affected apparatus, such as endocrinopathies. Regarding its diagnosis, if it only affects a single bone without any other finding, it would only need histopathological confirmation. For its treatment could be surgery, antiresorptive drugs such as zoledronic acid, immunological medications and pain management if required. **Clinical Case:** A 14-year-old boy presents with facial asymmetry in the Internal Medicine department. Diagnostic workshop: In computed axial tomography of the skull, an expansive sclerotic lesion with ground glass density is evident at the level of the upper jaw and right zygomatic region. The pathology report of a biopsy taken confirmed the diagnosis of fibrous bone dysplasia. **Conclusion:** This type of dysplasia is rare, and may have a non-progressive asymptomatic course, or cosmetic changes and exacerbating pain in the progressive stage, which poses a challenge for the patient's diagnosis. Several factors must be taken into consideration to choose the best treatment for the patient. For this reason, it should be studied early for an early therapeutic decision.

Keywords: Fibrous dysplasia of bone, monostotic, maxillectomy, zoledronic acid.

* **Autor de correspondencia:** Raúl Peralta Rodríguez, raulgusperalta@gmail.com

Cómo citar: Bautista Litardo N, Peralta Rodríguez R. Displasia fibrosa ósea: reporte de caso. *Oncología (Ecuador)*. 2024;34(2): 62-67. <https://doi.org/10.33821/730>

1. Introducción

La displasia fibrosa ósea es una patología rara, benigna y congénita que afecta el desarrollo esquelético del cuerpo humano y altera la composición normal del hueso [1]. Tiene una prevalencia global de 1/100 000 habitantes y engloba el 5 % de los tumores primarios óseos [2]. A pesar de que su etiología no está clara, se han identificado mutaciones poscigomáticas del gen *GNAS*, localizado en el cromosoma 20, que dan lugar a la estimulación de adenilil ciclasa y posterior sobreproducción de adenosina monofosfato cíclico con proliferación celular descontrolada e inadecuada diferenciación [1,3]. Su espectro clínico es bastante amplio, lo que suele acompañarse con trastornos dermatológicos o endocrinológicos. El diagnóstico se realiza a través de la historia clínica, estudios radiológicos en función del hueso afectado y su investigación histopatológica. El manejo se enfoca en la observación, el uso farmacológico con bifosfonatos y el tratamiento quirúrgico [4,5]. Hay muy pocos reportes en la literatura médica nacional sobre esta patología benigna, por lo que se considera fundamental su divulgación científica en el ámbito médico.

2. Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 14 años que acude a la consulta de medicina interna por presentar asimetría facial, con aumento de tamaño en la hemicara derecha desde hace aproximadamente cinco años, sin ninguna otra sintomatología. Niega antecedentes patológicos personales o quirúrgicos; cuenta con esquema completo de vacunación. En el examen físico se evidencia la asimetría facial previamente descrita, armonía de las extremidades superiores e inferiores y escala de Tanner acorde con la edad. El resto de la exploración no muestra hallazgos evidentes.

En la tomografía de cráneo y senos paranasales (Figura 1), se evidencia una lesión expansiva esclerótica con densidad de vidrio esmerilado en el maxilar superior y la región cigomática derecha, que remodela y disminuye de tamaño el seno paranasal respectivo.

Se realizó una serie radiológica a en manos, columna dorsal y lumbosacra, pelvis y fémur con una edad ósea acorde a su edad, sin hallazgos patológicos.

En los estudios de laboratorio, se reportó hormona paratiroidea 59.3, LH 4.2, FT4 1.32, TSH 2.93, testosterona 6.12 y vitamina D 28.38, por lo que recibió vitamina D3 40000 UI por dos semanas y ácido zolendrónico 4 mg por vía intravenosa en dosis única.

Se optó por realizar una escisión del tumor benigno y biopsia vía Caldwell en el maxilar derecho, cuyo estudio microscópico confirmó el diagnóstico de displasia fibrosa ósea.

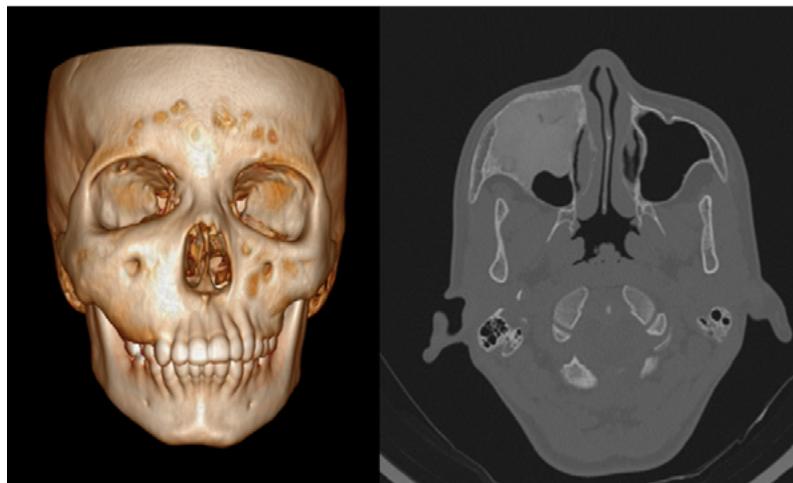


Figura 1. Tomografía de cráneo 3D y tomografía axial de senos paranasales con ventana ósea.
Fuente: Hospital SOLCA – Guayaquil.

Fue intervenido quirúrgicamente con maxilectomía derecha, colocación de malla bajo planificación 3D y reconstrucción con colgajo temporal, sin complicaciones. En el reporte patológico se evidenció una masa homogénea parda blanquecina de 7.2 x 5.4 x 4.4 cm, con un estudio que confirmó el diagnóstico de displasia fibrosa.

Doce días después del procedimiento quirúrgico, se evaluó con nuevo estudio tomográfico de cara (Figura 2), en el cual se identificaron cambios inflamatorios posquirúrgicos en el lecho quirúrgico que se extendían hasta el borde lateral y piso de la órbita, así como a la pared lateral derecha de la cavidad nasal y región temporoparietal ipsilateral, sin datos de lesión residual o recidivante del tumor.

Después de 16 días de la cirugía, el paciente fue valorado en consulta externa y mostró mejoría de la asimetría facial, con una evolución favorable.



Figura 2. Tomografía axial de cara simple con contraste.
Fuente: Hospital SOLCA – Guayaquil.

3. Discusión

La displasia fibrosa ósea es una patología rara con un amplio espectro fenotípico y multiorgánico, cuyo diagnóstico suele ser desafiante en el campo de la medicina interna. Esta patología puede afectar a un solo hueso —ser monostótica, como en este caso—, o a varios de estos (poliostótica). La primera forma es más prevalente en un 70-80 % de los casos [6,7]. No hay datos que determinen la prevalencia de esta enfermedad en Ecuador [8].

Cabe mencionar que pueden asociarse manifestaciones clínicas extraóseas como las máculas de café con leche, hipertiroidismo, acromegalia/gigantismo y producción anormal de testosterona o estrógenos, definidas en el síndrome de McCune-Albright [9,10]. También pueden coexistir con mixomas intramusculares en el síndrome de Mazabraud [1]. En la exploración física y exámenes complementarios del caso, no se evidenció ninguna de estas alteraciones.

La confirmación diagnóstica de la enfermedad se realiza con la biopsia, y la más razonable es la de afección monostótica, pues existen varios diagnósticos diferenciales como el cáncer, el quiste óseo simple, la enfermedad de Paget, el fibroma osificante y el granuloma de células gigantes [1,5,11]. Su transformación maligna es muy rara en este tipo de displasia (entre el 0.4 y el 4 %), factor que condiciona a ello su afección poliostótica [12].

Uno de los pilares del tratamiento es la cirugía, considerando tanto el sitio de afección como las características del paciente [9]. Varias indicaciones para este procedimiento en afecciones craneofaciales comprenden neuropatías compresivas, como el nervio óptico, la mala oclusión severa, el dolor óseo resistente al tratamiento analgésico, el alto riesgo de recurrencia de la deformidad y los fines cosméticos [4,8,13].

Otras opciones terapéuticas son los bifosfonatos por su inhibición en la resorción ósea y disminución de la producción de osteoclastos; sin embargo, esta opción no mostró mejoría en los hallazgos radiológicos ni en la prevención de la expansión de lesiones óseas [14,15]. A pesar de ello, algunas formulaciones intravenosas, como el ácido zoledrónico o el pamidronato, tienen un mejor rol terapéutico en comparación con la vía oral en el tratamiento del dolor relacionado con la fibrosis ósea [14,16]. Previa a la utilización de los fármacos antirresortivos, es importante determinar los niveles de función renal y metabolismo fosfocálcico (incluyendo la vitamina D y la hormona paratiroidea), para considerar la posibilidad de administrar suplementación en caso que existiese alguna deficiencia [3].

Además del uso de bifosfonatos, otra elección comprende los anticuerpos anti-RANKL (denosumab) y los anti-IL6, que inhiben la proliferación ósea y disminuyen la sintomatología del dolor, respectivamente, en caso de que los bifosfonatos no tengan una buena eficacia o se encuentren contraindicados [15,17].

4. Conclusiones

La displasia fibrosa ósea es una enfermedad benigna e infrecuente que se caracteriza por el crecimiento anómalo del tejido óseo y que puede acompañarse de alteraciones dermatológicas o endocrinológicas. La sospecha diagnóstica brinda estudios más exhaustivos en época temprana, y estos determinarán una terapéutica más eficaz y alivio del paciente. Se destaca como primer escalón la resolución quirúrgica.

5. Información administrativa

5.1. Archivos adicionales

Ninguno declarado por los autores.

5.2. Agradecimientos

Los autores agradecen al personal del SOLCA Guayaquil por el suministro de la información establecida.

5.3. Contribución de los autores

Noemi Bautista Litardo: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, administración del proyecto, redacción del borrador original. Raúl Peralta Rodríguez: conceptualización, metodología, investigación, visualización, redacción, revisión y edición. Ambos autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

5.4. Financiamiento

Ninguno.

5.5 Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

5.6 Declaraciones

5.6.1 Aprobación del comité de ética

No requerido para casos clínicos.

5.6.2 Declaración

El manuscrito no ha sido publicado previamente, ni está en proceso de revisión editorial para publicación en otra revista actualmente.

5.6.3 Consentimiento para publicación

La tutora legal del paciente brindó el consentimiento escrito para la publicación de este caso clínico.

5.6.4 Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de competencia o intereses.

Referencias

1. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Defabianis P, Offiah A, Arundel P, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: A consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1): 139. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1102-9>
2. Samieirad S, Momtaz MM, Mohtasham N, Mohammadzadeh F, Ebrahimzadeh N, Tohidi E. Surgical treatment of fibrous dysplasia in the maxillary bone of a 12 year-old girl: A case report. *World J Plast Surg*. 2021;10(3): 126-33. <https://doi.org/10.52547/wjps.10.3.126>
3. Saber A, Patel B. Osteofibrous Dysplasia [Internet]. NCBI Bookshelf; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563281/?report=printable>
4. Diyora B, Dey S, Dubey A, Lakdawala L. Cranial fibrous dysplasia: An institutional experience and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2022;13: 66. https://doi.org/10.25259/SNI_1218_2021
5. Kim DY. Current concepts of craniofacial fibrous dysplasia: Pathophysiology and treatment. *Arch Craniofacial Surg*. 2023;24(2): 41-51. <https://doi.org/10.7181/acfs.2023.00101>
6. Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The clinical spectrum of McCune-Albright syndrome and its management. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(6): 347-56. <https://doi.org/10.1159/000504802>
7. Jiménez C, Schneider P, Baudrand R, García H, Martínez A, Mendoza C, et al. Clinical features of Chilean patients with Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. *Rev Médica Chile*. 2022;150: 1275-82. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872022001001275>
8. Zambrano A, Zambrano W, Orellana D, Fernández J. Fibrous Dysplasia, 6-year review. *Rev Cienc Av*. 2022;1(2): 1-6. <https://revista.htmec.gob.ec/ojs-3.3.0-10/index.php/hetmc/article/view/22>
9. Hartley I, Zhadina M, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia of Bone and McCune-Albright Syndrome: A Bench to Bedside Review. *Calcif Tissue Int*. 2019;104(5): 517-29. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00550-z>
10. Anitha N, Leena S, Malathi L. Fibrous dysplasia recent concepts. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015;7(Supplement 1): 171-2. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.155892>
11. Zhadina M, Roszko KL, Geels RES, De Castro LF, Collins MT, Boyce AM. Genotype-Phenotype Correlation in Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5): 1482-90. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab053>
12. Boyce A, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: A rare, mosaic disease of G α s activation. Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society 2019; 2019. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz011>

13. Lopez-Garibay LA, Guevara-Valmaña O, Telich-Tarriba JE, Navarro-Barquín DF, Haro-Alvarez N, Andrade-Delgado L, et al. Craniofacial Fibrous Dysplasia: Surgical Management and Long-Term Outcomes at a Referral Center in Mexico City. *Indian J Plast Surg.* 2023;56(02):124-9. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760251>
14. Valadares LP, Ferreira BSDA, Cunha BMD, Moreira LA, Batista FGA, Hottz CDF, et al. Effects of zoledronic acid therapy in fibrous dysplasia of bone: A single-center experience. *Arch Endocrinol Metab.* <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000459>
15. Rotman M, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM. Clinical and translational pharmacological aspects of the management of fibrous dysplasia of bone. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6): 1169-79. <https://doi.org/10.1111/bcp.13820>
16. Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone.* 2021;143: 115784. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115784>
17. Chattopadhyay A, Jain S, Sharma A. Craniofacial Fibrous Dysplasia. *JCR J Clin Rheumatol.* 2019;1(1):1-2. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001082>

Síndrome de lisis tumoral: artículo de revisión

Tumor lysis syndrome: review article

Maritza Johanna Enríquez Enríquez 

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Cuenca, Ecuador.

Recibido: 25/04/2024

Aceptado: 01/06/2024

Publicado: 30/08/2024

RESUMEN

Introducción: El síndrome de lisis tumoral es una complicación potencialmente letal, se origina tras el inicio de la quimioterapia citotóxica y desencadena múltiples alteraciones metabólicas por la rápida lisis de las células tumorales. Está representada por cuadros de hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, uremia y lesión renal aguda.

Propósito de la revisión: Presentar la evidencia disponible sobre el síndrome de lisis tumoral, resaltando aquellos aspectos relevantes con relación al tema para ampliar el enfoque de cómo reconocerlo, y las directrices para su prevención y manejo terapéutico. Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos electrónicas: PubMed, SciELO y Elsevier; se analizaron 42 estudios y un texto de oncología, en idiomas inglés y español, publicados en el periodo 2019-2024. **Relevancia:** El reconocimiento temprano es fundamental para evitar el progreso hacia falla multiorgánica. El manejo terapéutico incluye hidratación, hipouricemiantes, y corrección del desequilibrio electrolítico, supervisado por un equipo multidisciplinario en una unidad hospitalaria equipada para una monitorización eficaz del paciente. La hemodiálisis es la terapia auxiliar en pacientes refractarios al tratamiento médico.

Conclusiones: Dada la alta mortalidad del síndrome de lisis tumoral, resulta muy importante la identificación de pacientes en riesgo, para iniciar de manera temprana las medidas terapéuticas preventivas y evitar el daño orgánico.

Palabras Clave: Síndrome de lisis tumoral, quimioterapia, oncología, cáncer.

ABSTRACT

Introduction: Tumor lysis syndrome (TLS) is a potentially lethal complication that originates after the start of cytotoxic chemotherapy. It triggers multiple metabolic alterations due to the rapid lysis of tumor cells and is characterized by symptoms of hyperuricemia, Hyperkalemia, hyperphosphatemia, Hypocalcemia, uremia, and acute kidney injury.

Purpose of the review: To present the available evidence on tumor lysis syndrome—highlighting those relevant aspects of the topic—to broaden the focus on recognizing it and the guidelines for its prevention and therapeutic management. A bibliographic review was carried out in the electronic databases PubMed, SciELO, and Elsevier; 42 studies and one oncology text published in English and Spanish from 2019-2024 were analyzed. **Relevance:** Early recognition is essential to prevent progression to multiple organ failure. Therapeutic management includes hydration, hypouricemia-lowering agents, and correction of electrolyte imbalance supervised by a multidisciplinary team in a hospital unit equipped for effective patient monitoring. Hemodialysis is the auxiliary therapy in a patient's refractory to medical treatment. **Conclusions:** Given the high mortality due to tumor lysis syndrome, it is essential to identify patients at risk and implement preventive therapeutic measures early, avoiding organic damage.

Keywords: Tumor lysis syndrome, Cancer chemotherapy, Oncology, Cancer.

* **Autor de correspondencia:** Maritza Johanna Enríquez Enríquez, maritzajohannae@gmail.com

Cómo citar: Enríquez Enríquez. MJ. Síndrome de lisis tumoral: artículo de revisión. *Oncología (Ecuador)*. 2024;34(2): 68-76. <https://doi.org/10.33821/743>

1. Introducción

El síndrome de lisis tumoral (SLT) representa a un conjunto de alteraciones metabólicas, descritas por primera vez décadas atrás después de la invención de la terapia citorreductora para el manejo de enfermedades neoplásicas. Este constituye una verdadera emergencia onco-metabólica vista con bastante frecuencia en la práctica clínica tanto en pacientes oncológicos de edad adulta, como pediátrica que son sometidos a manejo terapéutico con quimioterapia [1, 2].

El cáncer constituye una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel global, con un origen primario variable, lo cual, sumado a la brecha misteriosa sobre el ciclo vital de las células neoplásicas, genera una amplia gama de manifestaciones en el organismo como respuesta metabólica [3,-4]. El SLT suele aparecer luego del inicio de la quimioterapia, aunque existen reportes de aparición espontánea en pacientes con neoplasias hematológicas malignas de alto grado [5, 6].

Debido a que es una entidad potencialmente fatal, es relevante la identificación de aquellos pacientes con un alto riesgo de presentar SLT. De esta manera, el reconocimiento temprano de las alteraciones asociadas al inicio oportuno del manejo terapéutico, son los pilares fundamentales para preservar la vida del paciente [6, 7].

El presente artículo pretende resaltar aquellos aspectos relevantes con relación al tema para tener una visión mucho más clara de cómo reconocer el SLT y con ello, también las bases para su prevención y manejo terapéutico.

2. Materiales y métodos

2.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo. Se realizó una búsqueda de literatura científica sobre el tema, en revistas digitales publicada en los últimos cinco años, en idiomas en inglés y español.

2.2 Bases de datos analizadas

Para la búsqueda de información se emplearon las bases de datos electrónicas: PubMed, SciELO y Elsevier; estas permitieron la recopilación de información de artículos científicos, revisiones sistemáticas, estudios descriptivos y revisiones de la literatura con enfoque en el tema.

2.3 Terminología de búsqueda

La búsqueda se efectuó en idiomas inglés y español con los descriptores: "Síndrome de lisis tumoral", "Oncología", "Quimioterapia citotóxica", "Cáncer", obtenidos de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y "Tumor lysis syndrome, Oncology", "Cytotoxic chemotherapy", "Cancer" obtenidos de Medical Subject Headings (MeSH), vinculados con el operador booleano AND.

2.4 Criterios de inclusión

Artículos científicos publicados en el periodo 2019-2024 en idiomas inglés y español.

2.5 Criterios de exclusión

Artículos duplicados o no relacionados con el tema, artículos en idiomas distintos a los indicados o publicados fuera del periodo establecido.

3. Resultados

Del total de estudios encontrados, se seleccionaron y analizaron 42 artículos y un texto de oncología.

3.1 Definición

El SLT se define como un padecimiento agudo potencialmente fatal tanto en adultos como en infantes, que se encuentra asociado al inicio de la terapia citotóxica en el tratamiento neoplásico [2]. Se caracteriza por un patrón de alteraciones metabólicas que se expresan como consecuencia de la masiva liberación del contenido intracelular de las células cancerosas hacia la circulación sistémica. Los hallazgos particulares se encuentran representados por cuadros de uremia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hiperuricemia e hipocalcemia que en conjunto pueden ocasionar graves complicaciones como: arritmia cardíaca, convulsiones, insuficiencia renal e incluso la muerte debido a falla multiorgánica [2, 8].

3.2 Etiología y factores de riesgo

Por lo general se reconoce la presencia de SLT en pacientes que padecen neoplasias hematológicas; así también es habitual que se presente en linfomas de alto grado, luego de haber iniciado un tratamiento con quimioterapia agresiva. Sin embargo, los tumores sólidos también pueden ocasionar SLT, aunque en menor medida. Entre ellos, los que con más frecuencia destacan son el neuroblastoma y el hepatoblastoma. Existen datos que mencionan que puede existir de manera espontánea un cuadro clínico de SLT sin haber iniciado aún la quimioterapia [8,-9].

Se ha considerado además que el riesgo de SLT aumenta en presencia de cifras de leucocitos superiores a 100.000 células/mm, lactato deshidrogenasa el doble de lo normal, presencia de enfermedad voluminosa (mayor de 10 cm), hepatomegalia, esplenomegalia, afectación de médula ósea y enfermedad renal preexistente [10, 11].

3.3 Epidemiología

No se conoce con certeza la incidencia del SLT, son múltiples los factores que influyen en su aparición y desarrollo, tales como: una alta carga tumoral, la presencia de neoplasias con alta tasa de proliferación celular y la mayor sensibilidad a la terapia citorreductora. Además de preexistencia de enfermedad renal o un rápido deterioro del paciente en el curso de su enfermedad, no existe predisposición por raza o sexo [10].

3.4 Fisiopatología

Se conoce que el SLT es el conjunto de manifestaciones clínicas por las alteraciones metabólicas que surgen como consecuencia de la masiva liberación de iones intracelulares como: potasio, fósforo, y ácido úrico las cuales sobrepasan en cantidad a la capacidad renal para excretarlas [6]. La degradación de ácidos nucleicos genera como producto final, xantina, compuesto que al oxidarse ocasiona como resultado la génesis de ácido úrico, de esta manera la gran carga metabólica ocasiona un depósito de cristales de fosfato cálcico, xantina, y ácido úrico en los túbulos renales distales que, en conjunto causan un cuadro de uropatía obstructiva con la subsiguiente disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) que a su vez ocasiona lesión renal aguda (IRA). La sensibilidad celular a la terapia citotóxica, la eficacia de la quimioterapia, la disfunción del sistema renal subyacente, los estados de deshidratación y la acidez urinaria, son factores que en conjunto crean un entorno que contribuye al desarrollo clínico del SLT [10, -11].

Además, existe la premisa de que el ácido úrico estimula la IRA por mecanismos adicionales a la génesis de cristales como vasoconstricción renal con la consiguiente reducción del flujo sanguíneo del órgano, inflamación y desregulación del medio interno, lo que genera también una sobreexpresión de la proteína C reactiva y óxido nítrico [10,-12].

3.5 Desequilibrio electrolítico

3.5.1 Hiperpotasemia

La lisis celular tumoral provoca una masiva liberación de potasio. El exceso de este ion se absorbe en el hígado y musculatura esquelética, y el resto es excretado mediante los sistemas renal y gastrointestinal. En la uropatía obstructiva las sales de ácido úrico limitan en gran medida la excreción de potasio lo que genera niveles peligrosamente altos con el consiguiente riesgo de arritmias y paro cardíaco [13, -14].

3.5.2. Hiperfosfatemia

La lisis tumoral causa que el ácido nucleico contenido en las células neoplásicas, libere grupos fosfato y ocasiona que una cantidad superior a la normal sea liberada al torrente sanguíneo. Puesto que el fósforo en su mayoría se excreta vía renal, la IRA inhibe la capacidad del riñón para filtrar este elemento. La hiperfosfatemia es vista mayormente en la SLT inducida por quimioterapia que en aquella que se presenta de manera espontánea. Como efecto de la hiperfosfatemia se produce quelación de calcio con la consecuente hipocalcemia [15, -16].

3.5.3 Hipocalcemia

Representa un estado potencialmente mortal que se presenta secundario a la hiperfosfatemia. Además, genera complicaciones que requieren atención inmediata por su riesgo de mortalidad, como arritmias cardíacas, estados de tetania y convulsiones [17, -18].

3.6 Histopatología

En el tejido renal es posible encontrar hallazgos compatibles con depósitos de cristales de: ácido úrico, xantina y fosfato de calcio. Los factores que se encuentran asociados y contribuyen la formación de cristales son el escaso flujo de orina emitido, la mayor cantidad de solutos y su baja solubilidad en el medio urinario [19, 20].

3.7 Valoración clínica

La sintomatología revela las alteraciones metabólicas que surgen en alrededor de 12 a 72 horas luego de haber iniciado la quimioterapia o de manera espontánea sin haber iniciado la terapia citorréductora [21]. Es necesario considerar cuál fue la causa primaria que desencadenó las manifestaciones clínicas; así también es importante revelar síntomas comunes como anorexia y pérdida de peso. En este caso los síntomas digestivos incluyen: náusea, vómito, diarrea; los urinarios: disuria y hematuria. Dentro de los signos de sobrecarga líquida destacan: el edema con fóvea, la distensión abdominal marcada y el edema facial. La presencia de vómitos, espasmos, calambres musculares, episodios convulsivos, tetania, o alteración del estado mental, conducen a la sospecha de hipocalcemia. La uremia puede verse reflejada en la sensación de un sabor metálico en la boca, prurito, sonidos pulmonares anormales por la sobrecarga de volumen, dolor articular, pericarditis por uremia que amortigua los ruidos cardíacos y dolor tipo cólico renal. Los múltiples eventos fisiopatológicos pueden conducir a un SLT extenso con la posterior falla multiorgánica y muerte súbita [22, -24].

3.8 Diagnóstico

El diagnóstico se puede clasificar bajo criterios clínicos y de laboratorio. En este caso, se hizo con base en los criterios de clasificación de Cairo-Bishop, que incluyen un cambio del 25% con respecto al valor inicial de ácido úrico, potasio, fósforo y calcio, lo que determina el diagnóstico cuando se identifica 2 o más criterios contados desde tres días antes y siete días después del inicio de la terapia citotóxica [25, 26]

3.8.1 Diagnóstico de laboratorio:

Dos o más de los criterios en un periodo de 24 horas [10, 25]

- Ácido úrico con elevación del 25% o $\geq 8,0$ mg/dL
- Potasio con elevación del 25% o $\geq 6,0$ mg/dL
- Fosfato con elevación del 25% o $\geq 4,5$ mg/dL
- Calcio con disminución del 25% o $\leq 7,0$ mg/dL

3.8.2 Diagnóstico clínico:

Incluye la positividad del diagnóstico de laboratorio más la presencia de al menos un criterio clínico [10, -25]

- Elevación de la creatinina sérica o $\geq 1,5$ del límite superior normal
- Arritmias cardíacas o muerte súbita
- Convulsiones

Cuando se realizan estudios de imagen es necesario tener cuidado a la hora de administrar medios de contraste intravenoso por la presencia de IRA en el SLT. El electrocardiograma (ECG) es una parte fundamental del estudio del paciente, ya que sirve para la detección de hallazgos relacionados con cuadros de hipocalcemia e hiperpotasemia. La analítica sanguínea completa nos ayuda en la valoración de los componentes celulares sanguíneos y metabólicos en sangre, un valor de la química sanguínea elevado podría formar parte de un indicativo de SLT. En el uroanálisis conviene analizar el pH, lo cual determina la efectividad del tratamiento en lo referente a la alcalinización urinaria [2, -10].

3.9 Tratamiento

Los valores de laboratorio deben ser controlados cada 4 a 6 horas inicialmente. Además, vigilar la diuresis, y dada la necesidad de una estrecha monitorización se debe considerar la admisión del paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para un mejor manejo [27].

3.9.1 Hidratación:

La base del tratamiento es iniciar una rápida expansión del volumen intravascular con soluciones isotónicas, las soluciones cristaloides contribuyen al aumento de la tasa de filtración glomerular (TFG). La hidratación por vía intravenosa debe iniciarse 48 horas antes de la quimioterapia y continuarla 48 horas luego de su finalización. Es necesario cerca de 3 a 3,5 litros/m² cada día para generar una diuresis de 80 a 100 ml/hora o aproximadamente 3 litros diarios; esto puede verse apoyado con el uso de diuréticos de asa reductores de potasio [27, 28]. Es necesario considerar situaciones como antecedentes de insuficiencia cardíaca [29].

3.9.2 Reducción de niveles de ácido úrico

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que tiene la capacidad de disminuir los niveles de ácido úrico, y previene el desarrollo de SLT por lo tanto es una elección eficaz para el manejo de pacientes con riesgo de SLT, y puede ser usado a una dosis de 300 mg con una dosis máxima de 800 mg siempre y cuando se conserve la función renal. Es decir, su efecto se consigue tras 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento, el cual se debe administrar de 2 a 3 días antes de iniciarla quimioterapia y continuar por 10 a 14 días [27, -30]. En casos de hipersensibilidad al medicamento el febuxostat, demostró en un estudio un control efectivo de la hiperuricemia relacionada al SLT con un buen perfil de seguridad, sin ocasionar las reacciones de hipersensibilidad relacionadas al alopurinol (eosinofilia, hepatitis y nefritis intersticial). Por lo general se los usa a una dosis de 120 mg [30, -31].

Derivada del aspergillus, el urato oxidasa recombinante o rasburicasa es un fármaco que tras su metabolización en el organismo convierte el ácido úrico en alantoína, dióxido de carbono y peróxido de hidrógeno; la alantoína es un metabolito hasta 10 veces más soluble en la orina en comparación con el ácido úrico [32]. Debe ser administrada entre 4 y 24 horas antes del inicio de la quimioterapia a dosis de 0,2 mg/

kg/día en infusión intravenosa de 30 minutos por un lapso de 5 días, y en pacientes con bajo riesgo de SLT puede usarse una dosis de 0,1 a 0,15mg/kg [33]. Estudios revelaron que la administración de dosis únicas de rasburicasa de 6mg en adultos y 0,15 a 1,15mg en niños proporcionan la normalización de los niveles séricos de ácido úrico [34]. En contraste Yaman et al. [35] mencionan en su estudio que una dosis única de 7,5 mg es efectiva para el control del SLT clínico. Está contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (riesgo de metahemoglobinemia o anemia hemolítica), embarazadas y lactantes [36, 37]. Es importante recalcar que su uso está limitado por su alto coste económico [37].

La alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio era un método anteriormente recomendado para facilitar la excreción de ácido úrico, sin embargo, ya no se recomienda por su capacidad de favorecer la precipitación de fosfato y calcio en los túbulos del riñón agravando aún más la IRA en el SLT [38, 39].

3.9.3 Corrección de alteraciones electrolíticas

La hipercalemia en especial con valores superiores a 6 mmol/L puede ser abordada con el uso de bicarbonato, soluciones polarizantes, calcio gluconato, o furosemida [40, -41]. Cuando el nivel del fosfato es mayor a 6 mg/dL y el paciente se encuentra estable, es viable tratar mediante la utilización de 300-600 mg de hidróxido de aluminio vía oral [16]. La hipocalcemia asintomática no se trata debido al riesgo de precipitación de cristales de calcio en los túbulos renales; en presencia de sintomatología se manejará con gluconato de calcio 1 gramo vía oral y se puede repetir esta dosis hasta la remisión de la sintomatología. El control de la hiperfosfatemia previene la aparición de hipocalcemia secundaria [42]. La hemodiálisis es la medida a llevar a cabo en situaciones en las cuales el nivel de potasio y fósforo es bastante alto y potencialmente mortal. Para prevenir la hipercalemia de rebote se puede usar la terapia de reemplazo renal continua (CRRT) [42, -43].

4. Conclusión

El SLT constituye una emergencia hemato-oncológica potencialmente mortal, cuyo manejo es mejor con un equipo multidisciplinario de profesionales apegados al área que incluya las especialidades de oncología, nefrología, medicina interna e intensiva, y el equipo de enfermería de la UCI. Ya que se trata de un entorno clínico muy delicado, es esencial identificar a aquellos pacientes con riesgo de SLT para iniciar con el manejo terapéutico de manera temprana. El reconocimiento temprano de las alteraciones metabólicas y renales sumado al inicio oportuno de tratamiento son los pilares para salvar la vida del paciente.

5. Abreviaturas

CRRT: terapia de reemplazo renal continua

ECC: electrocardiograma

IRA: lesión renal aguda

SLT: síndrome de lisis tumoral

TFG: tasa de filtración glomerular

UCI: unidad de cuidados intensivos

6. Información administrativa

6.1. Archivos adicionales

Ninguno declarado por la autora.

6.2. Agradecimientos

No aplica.

6.3. Contribución de los autores

La conceptualización de la idea, el análisis, la investigación y la redacción del manuscrito corresponden a la autora.

6.4. Financiamiento

Ninguno.

6.5. Declaraciones

6.5.1. Aprobación por el comité de ética

No aplica.

6.5.2. Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Ahmed Z, Barefah A, Wasi P, Jones G, Ramsay J. Tumour lysis syndrome in a patient with undifferentiated endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol Rep*. 2019;28: 41-3. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.02.006>
2. Williams SM, Killeen AA. Tumor lysis syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(3): 386-93. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0278-RS>
3. Santucci C, Carioli G, Bertuccio P, Malvezzi M, Pastorino U, Boffetta P, et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: A global overview. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5): 367-81. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000594>
4. Pérez-Benavente B, Nasresfahani AF, Farràs R. Ubiquitin-regulated cell proliferation and cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1233: 3-28. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38266-7_1
5. Na YS, Park SG. A rare case of spontaneous tumor lysis syndrome in idiopathic primary myelofibrosis. *Am J Case Rep*. 2019;20: 146-50. <https://doi.org/10.12659/AJCR.912682>
6. Gould-Rothberg BE, Quest TE, Yeung SCJ, Pelosof LC, Gerber DE, Seltzer JA, et al. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(6): 570-93. <https://doi.org/10.3322/caac.21727>
7. Brydges N, Brydges GJ. Oncologic emergencies. *AACN Advanced Critical Care*. 2021;32(3): 306-14. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2021832>
8. Calvo-Villas JM. Síndrome de lisis tumoral. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(10): 397-404. Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindrome-lisis-tumoral-605>
9. Stephanos K, Dubbs SB. Pediatric hematologic and oncologic emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39(3): 555-71. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.04.007>
10. Barbar T, Sathick IJ. Tumor lysis syndrome. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2021;28(5): 438-446.e1. <https://doi.org/10.1053/jackd.2021.09.007>
11. Rahmani B, Patel S, Seyam O, Gandhi J, Reid I, Smith N, et al. Current understanding of tumor lysis syndrome. *Hematological Oncology*. 2019;37(5):537-47. <https://doi.org/10.1002/hon.2668>
12. Kala J, Finkel KW. Onconephrology. *Critical Care Clinics*. 2021;37(2):365-84. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.004>
13. Ortiz A, Galán CDA, Carlos Fernández-García J, Cerezo JG, Ochoa RI, Núñez J, et al. Consensus document on the management of hyperkalemia. *Nefrología (Engl Ed)*. 2023;43(6): 765-82. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.12.002>
14. Martínez-Villaescusa M, Aguado-García Á, López-Montes A, Martínez-Díaz M, Gonzalvo-Díaz C, Pérez-Rodríguez A, et al. New approaches in the nutritional treatment of advanced chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed)*. 2021;42(4): S0211-6995(21)00152-1. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.11.001>

15. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *Journal of Clinical Pathology*. 2019;72(11): 741-7. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205130>
16. García-Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, Ávila Rubio V, Alhambra Expósito MR, Novo Rodríguez C, et al. Phosphate disorders and clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67(3): 205-15. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.06.004>
17. Taylor SN. [Calcio, magnesio, fósforo y vitamina D]. *World Rev Nutr Diet*. 2022;122: 130-49. <https://doi.org/10.1159/000526502>
18. Wray JP, Bridwell RE, Schauer SG, Shackelford SA, Bebartá VS, Wright FL, et al. The diamond of death: Hypocalcemia in trauma and resuscitation. *Am J Emerg Med*. 2021;41: 104-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.065>
19. Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutierrez E, Quintana LF, et al. Onco-Nephrology: Cancer, chemotherapy and kidney. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39(5): 473-81. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.016>
20. Basile DP. Crystals or His(stones): Rethinking AKI in tumor lysis syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(6): 1055-7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2022040425>
21. Arnaud M, Loiselle M, Vaganay C, Pons S, Letavernier E, Demonchy J, et al. Tumor lysis syndrome and AKI: Beyond crystal mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(6): 1154-71. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021070997>
22. Rivera-Gamma S, Davis ME. CE: Tumor Lysis Syndrome: An Oncologic Emergency. *Am J Nurs*. 2023;123(3): 30-5. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000920996.75505.c2>
23. Yuza Y. Tumor Lysis Syndrome-Up to Date. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021;48(9): 1087-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34521781/>
24. Papapanou M, Athanasopoulos AE, Georgiadi E, Maragkos SA, Lontos M, Ziogas DC, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome in patients with solid tumors: A scoping review of the literature. *Med Oncol*. 2023;40(8): 233. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02108-4>
25. Russell TB, Kram DE. Tumor lysis syndrome. *Pediatrics In Review*. 2020;41(1): 20-6. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0243>
26. Grewal K, Herrity E, Pasic I. Tumour lysis syndrome. *CMAJ*. 2023;195(14): E515. <https://doi.org/10.1503/cmaj.221433>
27. Greguska C. Managing tumor lysis syndrome. *JAAPA*. 2021;34(1): 10. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000723908.23506.85>
28. Pérez-Camargo DA, Allende-Pérez SR, Rivera-Franco MM, Urbalejo-Ceniceros VI, Sevilla-González M de la L, Arzate-Mireles CE, et al. Clinical effects of hydration, supplementary vitamins, and trace elements during end-of-life care for cancer patients. *Nutr Hosp*. 2023;40(3): 626-32 <https://doi.org/10.20960/nh.04446>
29. Alprecht-Quiroz P, Zúñiga-Pineda B, Lara-Terán JJ, Cáceres-Vinueza SV, Duarte-Vera YC. Cardiorenal syndrome: Clinical and echocardiographic aspects. *Arch Cardiol Mex*. 2020;90(4): 503-10. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000087>
30. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. Clinical Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors in Hyperuricemic Patients. *Medical Principles and Practice*. 2020;30(2): 122-30. <https://doi.org/10.1159/000512178>
31. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *Medicina*. 2021;57(1):58. <https://doi.org/10.3390/medicina57010058>
32. Mahfooz K, Sohail H, Gvajaia A, Arif U, Grewal D, Muppidi MR, et al. Rasburicase in treating tumor lysis syndrome: An umbrella review. *Cancer Pathogenesis and Therapy*. 2023;1(4): 262-71. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2023.07.001>
33. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome in the era of onco-nephrology progress. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2020;45(5): 645-60. <https://doi.org/10.1159/000509934>
34. Nauffal M, Redd R, Ni J, Stone RM, DeAngelo DJ, McDonnell AM. Single 6-mg dose of rasburicase: The experience in a large academic medical center. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(6): 1349-56. <https://doi.org/10.1177/1078155218791333>
35. Yaman S, Başçı S, Turan G, Ulu BU, Yiğenoğlu TN, Dal MS, et al. Single-dose rasburicase might be adequate to overcome tumor lysis syndrome in hematological malignancies. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2022;22(2): e71-6. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.08.009>
36. Hammami MB, Qasim A, Thakur R, Vegivinti CTR, Patton CD, Vikash S, et al. Rasburicase-induced hemolytic anemia and methemoglobinemia: A systematic review of current reports. *Ann Hematol*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05364-6>

37. Ahmed M, Sanchez T, Norgbe S, Picking CR, Millner PG. Rasburicase-Induced Methemoglobinemia. *Cureus*. 2021;13(4): e14406. <https://doi.org/10.7759/cureus.14406>
38. Giulia M, J UR, H MS. Renal tubular acidosis (Rta) and kidney stones: Diagnosis and management. *Archivos Españoles de Urología*. 2021;74(1): 123-8. Disponible en: <https://www.aeuurologia.com/EN/Y2021/V74/I1/123>
39. Lupușoru C, Ailincăi I, Frățilă G, Ungureanu O, Andronesi A, Lupușoru M, et al. Tumor lysis syndrome: An endless challenge in onco-nephrology. *Biomedicines*. 2022;10(5): 1012. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051012>
40. Álvarez-Rodríguez E, Olaizola Mendibil A, San Martín Díez M de LÁ, Burzako Sánchez A, Esteban-Fernández A, Sánchez Álvarez E. Recommendations for the management of hyperkalemia in the emergency department. *Emergencias*. 2022;34(4): 287-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35833768/>
41. Salmorán HO, Sevilla AE, Monroy RH. Síndrome de lisis tumoral. *Acta Med*. 2020;18(2): 177-84. <https://doi.org/10.35366/93892>
42. Valdenebro M, Martín-Rodríguez L, Tarragón B, Sánchez-Briales P, Portolés J. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: 2020 nephrologist's perspective. *Nefrología (Engl Ed)*. 2021;41(2): 102-14. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.07.016>
43. Arana-Aliaga C, Luna-Abanto J. Quimioterapia y diálisis: Un desafío. *Nefrología*. 2019;39(3): 314-5. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.003>

Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia tratadas con capecitabina adyuvante

Capecitabina en cáncer de mama

Disease Free Survival and Overall Survival in Triple-Negative Breast Cancer Patients with Post-Neoadjuvant Residual Disease Treated with Adjuvant Capecitabine

Capecitabine in breast cancer

Arnon J. Oviedo-Tábor¹, Elsa M. Vásquez-Trespalcios¹, Fernanda X. Bravo-Muñoz¹ y Javier M. Cuello-Lopez^{2*}

1 Departamento de Mastología, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia.

2 Departamento de Oncología Clínica, Fundación Colombia de Cancerología Clínica Vida, Medellín, Antioquia, Colombia.

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 12/08/2024

Publicado: 30/08/2024

RESUMEN

Antecedentes: La escasez de terapias eficaces ha contribuido a que el cáncer de mama triple negativo tenga resultados desfavorables. **Objetivo:** Evaluar la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia, tratadas con capecitabina. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva. Se calcularon funciones de supervivencia de Kaplan-Meier. Además, se desarrollaron modelos de regresión de Cox para análisis de asociación. **Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes, de las cuales 25 (61 %) eran posmenopáusicas y 23 (56,1 %) tenían tumores iniciales $\geq 5,1$ cm. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 25,03 meses (IC 95 %, 13,37-36,68). El 26,8 % de las pacientes presentaron progresión a los 36 meses de seguimiento, entre ellas, el 54,5 % eran premenopáusicas. En las mujeres con estado postmenopáusico se observó mayor supervivencia libre de progresión (HR 0,32, IC95 % 0,09-0,98, p 0,045). La mediana de supervivencia global fue de 55,60 meses (IC 95 %, 46,5-58,5). No se observaron diferencias significativas entre el score RCB (Residual Cancer Burden) y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. **Conclusión:** En pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia tratadas con capecitabina adyuvante se observaron resultados favorables, sobre todo en aquellas pacientes postmenopáusicas y con menor tamaño tumoral previo.

Palabras Clave: Cáncer de mama triple negativo, capecitabina RCB, enfermedad residual, supervivencia libre de progresión, supervivencia global.

* **Autor de correspondencia:** Javier M. Cuello-Lopez, jamacl@hotmail.com

Cómo citar: Oviedo-Tábor AJ, Vásquez-Trespalcios EM, Bravo-Muñoz FM, Cuello-Lopez JM. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia tratadas con capecitabina adyuvante. *Oncología (Ecuador)*. 2024;34(2): 77-88. <https://doi.org/10.33821/745>

ABSTRACT

Background: The scarcity of effective therapies has contributed to poor outcomes in triple-negative breast cancer. **Objective:** To evaluate overall and progression-free survival in patients with triple-negative breast cancer with post-neoadjuvant residual disease, treated with Capecitabine. **Methods:** Retrospective cohort study. Kaplan-Meier survival functions were calculated. Additionally, Cox regression models were developed for association analysis. **Results:** Forty-one patients were included, of whom 25 (61%) were postmenopausal, 23 (56.1%) had initial tumors ≥ 5.1 cm. The median PFS was 25.03 months (95% CI, 13.37 - 36.68). Twenty six percent of patients had progression at 36 months follow-up, 54.5% of those who had progression were premenopausal. In women with postmenopausal status, higher PFS was observed (HR0.32, 95% CI 0.09 -0.98, p 0.045). The median OS was 55.60 months (95% CI, 46.5-58.5). There was no significant difference between the RCB (Residual Cancer Burden) score and PFS and OS. **Conclusion:** favorable results were observed in patients with post-neoadjuvant residual disease treated with adjuvant Capecitabine, particularly in postmenopausal patients with less previous tumor size.

Keywords: Triple-negative breast cancer, Capecitabine, ARB, residual disease, disease free survival, overall survival.

1. Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente y causa de muerte específica entre las mujeres que viven en la región de América Latina y el Caribe, con 200 000 nuevos casos y más de 52 000 muertes por año [1]. También se ubica en el primer lugar de incidencia para Colombia con 15 509 casos y una mortalidad de 4411 casos para el 2020 [2]. Entre todos los casos nuevos de cáncer de mama, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) ocurre con una frecuencia de entre el 15 y el 20 % [3].

La alta heterogeneidad, agresividad y la ausencia de un receptor que actúe como blanco para el desarrollo de nuevos fármacos explican el hecho de que el CMNT sea el subtipo con los resultados clínicos menos favorables y con el menor número de opciones terapéuticas eficaces [3].

A pesar de que algunos inhibidores han probado ser eficaces en la fase neoadyuvante, su alto precio y su no muy buena relación costo-efectividad hacen que, desde la perspectiva de los pagadores, estos inhibidores no sean la elección probable para pacientes con CMTN [4]. Por tanto, la quimioterapia sigue siendo aún la piedra angular del tratamiento, tanto neoadyuvante como adyuvante. En el contexto neoadyuvante, la quimioterapia suele administrarse con el fin de reducir el tamaño del tumor y lograr potencialmente un mejor resultado quirúrgico, así como para evaluar el pronóstico del paciente [5]. Actualmente, la quimioterapia estándar para el tratamiento del CMTN está representada por la secuencia de taxanos (docetaxel/paclitaxel) y antraciclina [6-10].

No obstante, a pesar de que el régimen de quimioterapia sea efectivo, el riesgo de recaída a diez años del CMTN oscila entre un 20 y un 40 % [11], así que es necesario explorar el papel de nuevos agentes y regímenes de quimioterapia con el fin de obtener beneficios importantes en la supervivencia de estas pacientes.

La capecitabina es un análogo de los nucleósidos, utilizado habitualmente en pacientes con cáncer de mama metastásico y cuyo papel en el tratamiento del CMTN ha suscitado un especial interés [11,12].

Varios estudios han analizado el papel de la capecitabina en el tratamiento del CMTN y se han obtenido resultados heterogéneos. El estudio CREATE-X evaluó el papel de la capecitabina con relación a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con enfermedad triple negativa, la tasa de SLE fue del 69,8 % en el grupo de capecitabina frente al 56,1 % del grupo de control (HR 0,58; IC del 95 %, 0,39 a 0,87), y la tasa de supervivencia global (SG) fue de 78,8 % frente al 70,3 % (cociente de riesgo de muerte, 0,52; IC del 95 %, 0,30 a 0,90) [13]. El estudio GEICAM/2003-11-CIBOMA/2004-01 exploró la capecitabina adyuvante después de la quimioterapia estándar en pacientes con CMTN temprano, pero este estudio no pudo mostrar un aumento estadísticamente significativo de la SLE al añadir capecitabina a la quimioterapia estándar en pacientes con CMTN temprano [14].

Teniendo en cuenta los resultados contradictorios y, además, la ausencia de datos provenientes de poblaciones latinoamericanas sobre el efecto de la capecitabina neoadyuvante en pacientes con CMTN, se hace necesario aportar nueva evidencia que permita sacar conclusiones e individualizar opciones de tratamiento para estas pacientes.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes con cáncer de mama triple negativo estadio I-III con enfermedad residual postneoadyuvancia, tratadas con capecitabina, en un centro de referencia oncológico de la ciudad de Medellín, Colombia. Como objetivo secundario se evaluó la SG en estas pacientes.

2. Materiales y métodos

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité institucional de Ética de la Investigación en seres Humanos de la Universidad CES (cod Acta211Proy973) y de la Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida (FCCCV). Es un estudio retrospectivo, sin intervención alguna en la atención de las pacientes, por lo que no se requirió de consentimiento informado para estudios de investigación de la institución. Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de los datos de las pacientes. El reporte de resultados sigue las recomendaciones de la guía STROBE [15].

2.1 Diseño y contexto

Estudio observacional de seguimiento a una cohorte desde el 15 de abril del 2018 hasta el 27 de abril del 2023, hasta la muerte o censura administrativa, según los registros tomados de la base de datos de la FCCCV de Medellín, entre el 2019 y el 2023. La recolección de los datos se realizó desde el 15 de febrero del 2023 hasta el 18 de mayo del 2023. El 6 de junio del 2023 se evaluó para todas las pacientes la mortalidad en la plataforma de la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (Adres) [16]. Adres es la entidad del Estado en la cual se encuentran los registros de la población, incluida su fecha de fallecimiento.

2.2 Participantes

De la información suministrada por la institución FCCCV, en total se revisaron 144 historias de pacientes a quienes se les prescribió capecitabina en la institución. Las pacientes fueron incluidas en el estudio si cumplían con los siguientes criterios: mujeres mayores de 18 años, con cáncer de mama triple negativo, estadio I-III, con enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante y que recibieron capecitabina como monoterapia adyuvante. Los criterios de exclusión fueron tener cáncer de mama bilateral, cánceres múltiples sincrónicos, tratamiento previo con fluoracilo oral, pacientes embarazadas y en periodo de lactancia. También se excluyeron las pacientes cuyos registros tenían más del 10 % de los datos perdidos.

2.3 Cáncer de mama triple negativo

El subtipo triple negativo fue definido como la negatividad en los receptores hormonales por inmunohistoquímica y Her2 negativo por inmunohistoquímica (Her2 0 o 1+) o prueba FISH (hibridación *in situ*) en los casos de Her2 equívoco (2+).

2.4 Variables

La variable de resultado principal fue la SG, que se calculó desde el momento del inicio del tratamiento hasta el último seguimiento o el momento de la muerte por cualquier causa. La SLP fue una variable resultado secundaria que se calculó desde el momento del inicio del tratamiento hasta que se documentó la progresión o al último control sin evidencia de progresión. Se tomaron en cuenta las características iniciales de las pacientes: edad, estado menopáusico, tamaño tumoral, afectación ganglionar axilar, esquema de quimioterapia neoadyuvante recibido, cirugía realizada, así como también características de la enfermedad residual, enfocada en la carga tumoral residual (RCB, Residual Cancer Burden).

2.5 Fuentes de datos

Se solicitó al equipo de informática de la FCCCV la lista de pacientes ingresadas entre el 2019 y el 2023 por CMTN, tratadas con capecitabina adyuvante, posteriormente se realizó la revisión del historial médico de cada una de ellas para determinar quiénes cumplían con los criterios de inclusión y así obtener los datos de interés para el estudio.

Para determinar el diagnóstico, se tomó la fecha del primer estudio histopatológico. Para la progresión se registró la fecha del primer estudio imagenológico que evidenció el cambio locorregional o a distancia. Finalmente, la fecha de corte para evaluar la supervivencia fue el 6 de junio del 2023 para todas las pacientes; se comprobó el estado de la actividad en la plataforma Adres [16].

2.6 Control de sesgos

La recolección de datos la realizó un investigador verificando en cada una de las historias que se cumpliera con los requisitos de inclusión y consignándolos en la correspondiente plantilla de Excel, en la que se estipulaba cada variable de interés. En caso de dudas en algún registro de variables, se consultó con los investigadores expertos en el área (mastólogo, oncólogo o epidemióloga). Se revisó la historia clínica, si carecía de información o estaba incompleta, se verificaban las evaluaciones de mastología, y cuando no se contaba con ninguna, los datos eran extraídos de las notas de las otras especialidades relacionadas con el cuidado de la paciente por su condición oncológica (dolor y cuidado paliativo o rehabilitación oncológica).

2.7 Métodos estadísticos

Se realizó un análisis univariado con el fin de caracterizar la población de estudio. Se tuvo en cuenta la naturaleza de las variables, para el caso de las variables cuantitativas se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, para definir si estas variables se presentan con promedios o medianas. Las variables cualitativas se presentaron usando frecuencias absolutas y relativas. La mediana de la supervivencia se calculó mediante la curva de Kaplan Meier.

Para el análisis bivariado las diferencias en la supervivencia según covariables se calcularon con la prueba de log Rank test.

Se realizó un análisis multivariado a través de la asociación entre covariables y el tiempo al evento mediante una regresión de COX. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron en el programa SPSS versión 25.

3. Resultados

3.1 Participantes

Un total de 41 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión: una mediana de edad de 55 (44,5-65,5) años; 25 de ellas (61 %) eran posmenopáusicas, solo 16 (39 %) eran premenopáusicas. El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor en 39 de ellas (95,1%). El T4b fue la estadificación más frecuente de las pacientes en 14 de ellas (36,6 %). Los datos descriptivos iniciales de las pacientes se presentan en la [Tabla 1](#).

3.2 Respuesta a quimioterapia neoadyuvante y capecitabine

En el 70 % de los casos, el manejo con quimioterapia consistía en el uso de doxorubicina (60 mg/m²) más ciclofosfamida (600 mg/m²), cada 21 días con soporte de factores estimulantes de colonias granulocíticas en cada ciclo, seguido de paclitaxel (80 mg/m²) semanal por 12 semanas. Tan solo el 22 % recibió esquema con antraciclinas en dosis densa (cada 14 días) debido a barreras en el acceso. El uso de platinos en neoadyuvancia se realizó en el 68 % de los casos en concomitancia con paclitaxel.

El esquema de quimioterapia neoadyuvante más común fue antraciclinas más taxanos en 36 pacientes (87,8 %), el otro esquema que se utilizó en tres pacientes (7,3 %) fue el de taxanos más platinos, como se describe en la [Tabla 1](#).

En ocho pacientes (19,5 %) la patología del espécimen quirúrgico reportó RCB 1, en 20 pacientes (48,8 %) RCB 2, y solo en 13 (31,7 %) fue reportado RCB 3. En la [Tabla 2](#) se describen las características de las pacientes luego de la neoadyuvancia.

Tabla 1. Características iniciales de las pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia

Características	N (%)
Edad	
Mediana (rango intercuartílico)	55(44,5-65,5)
Estado menopáusico	
Premenopáusicas	16 (39)
postmenopáusicas	25 (61)
Histología del tumor	
Ductal	39 (95,1)
Lobular	1 (2,4)
Otro	1 (2,4)
Tamaño tumoral al diagnóstico	
≤ 2cm	2 (4,8)
2,1-5 cm	16 (39)
≥5,1 cm	23 (56,1)
T previo	
T2	11 (26,8)
T3	14 (34,1)
T4b	15 (36,6)
T4c	1 (2,4)
Grado histológico	
1	1 (2,4)
2	10 (24,4)
3	30 (76,2)
Ki67, Mediana (rango intercuartílico)	60 (40-80)
Focalidad	
Unifocal	38 (92,7)
Multifocal	2 (4,9)
Multicéntrico	1 (2,4)
Afectación ganglionar	
No	9 (31)
Sí	32 (78)
Neoadyuvancia recibida	
Antraciclicas + Taxanos	36 (87,8)
Taxanos	1 (2,4)
Docetaxel + ciclofosfamida	1 (2,4)
Taxanos y platino	3 (7,3)
Cirugía realizada en mama	
Cirugía conservadora	13 (31,7)
Mastectomía	28 (68,2)
Cirugía axilar realizada	
BGC	7 (17,1)
BGC + VA	1 (2,1)
VA	27 (65,9)
Sin cirugía axilar	6 (14,6)
Radioterapia adyuvante	40 (97,6)

T: tamaño tumoral (TNM), BGC: biopsia de ganglio centinela, VA: vaciamiento axilar.

Tabla 2. Respuesta a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual posneoadyuvancia

Características	N (%)
RCB	
1	8 (19,5)
2	20 (48,8)
3	13 (31,7)
Tamaño tumoral residual (mm)	
Mediana (rango intercuartílico)	23 (10-36)
ypT	
ypT0	1 (2,4)
ypT1a-ypT4c	40 (97,6)
Ganglios positivos	
0	23 (56,1)
1-3	12 (29,3)
≥ 4	6 (16,6)
Tamaño de metástasis ganglionar (mm), mediana (RIQ)	2,63 (0-3)
Tamaño del lecho tumoral (mm), mediana (RIQ)	23 (11,50-38,50)
Celularidad postneoadyuvancia (%), mediana (RIQ)	50 (12,50-65)
CDIS residual (%), mediana (RIQ)	1 (0-20)
Progresión	
No	30 (76,2)
Sí	11 (26,8)
Sitio de progresión	
Regional	2 (18,1)
Loco-regional	2 (18,1)
Distancia	7 (63,6)
Sitio de progresión a distancia	
SNC	1 (2,4)
Pulmones	2 (4,9)
Ganglionar	2 (4,9)
Huesos	2 (4,9)
Muerte	
No	37 (90,2)
Sí	4 (9,8)

RCB: Residual Cancer Burden, ypT: tamaño tumoral residual postneoadyuvancia, CDIS: carcinoma ductal *in situ*, SNC: sistema nervioso central.

3.3 Supervivencia libre de progresión

La mediana de SLP fue de 25,03 meses (IC 95 %, 13,37-36,68). Once pacientes (26,8 %) presentaron progresión de la enfermedad tras iniciar el tratamiento adyuvante con capecitabina (Figura 1). Entre el total de pacientes en quienes se documentó progresión, en siete pacientes (63,6 %) se documentó progresión a distancia; en dos (18,1%), progresión regional y en otras dos (18,1%), progresión loco-regional, como se describe en la Tabla 2. La progresión a distancia más frecuente fue la ganglionar en dos pacientes (2,9 %), seguida de metástasis a pulmón y huesos, ambos grupos con la misma representación de dos pacientes (4,9 %). Entre las pacientes con progresión, cuatro murieron por esta causa. Al realizar el análisis multivariado (Tabla 3), las características que se asociaron de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron adyuvancia con capecitabina fueron el estado posmenopáusico como factor protector para progresión (HR 0,32, IC del 95 % 0,09 -0,98, p 0,045) y un tamaño tumoral previo superior presentó mayor riesgo de progresión de la enfermedad en el tiempo (HR 1,69, IC del 95 %, 1,02-2,81, p = 0,041).

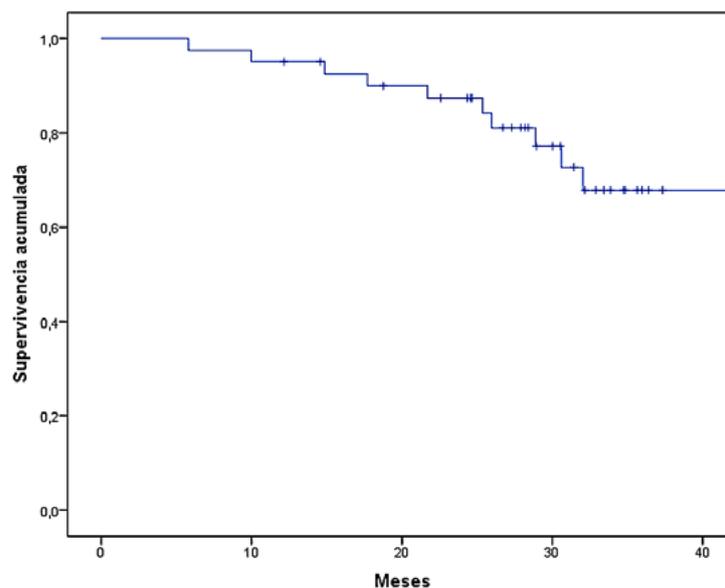


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia que recibieron capecitabina adyuvante.

Tabla 3. Factores asociados al tiempo de la progresión en pacientes tratadas con capecitabina

Variable	Univariado		Multivariado	
	HR 95 %(CI)	valor de <i>p</i>	HR 95 %(CI)	valor de <i>p</i>
Edad	0,97 (0,93-1,01)	0,162		
Menopausia	0,32 (0,09-0,98)	0,045		
Ki67	0,98 (0,95-1,01)	0,347		
T previo	1,69 (1,02-2,81)	0,041	1,69 (1,02-2,81)	0,041
Afectación ganglionar previa	3,02 (0,38-23,94)	0,294		
Cirugía en mama (mastectomía/conservadora)	0,77 (0,23-2,56)	0,681		
Ganglios afectados				
0	ref	0,039		
1 a 3	1,63 (0,36-7,38)			
4	3,85 (1,10-13,39)			
Tamaño del ganglio mayor	1,04 (0,98-1,12)	0,158		
RCB				
1	ref			
2	0,47 (0,06-3,42)	0,208		
3	1,95 (0,39-9,72)			
Focalidad				
Multifocal o multicéntrico/unifocal	0,04 (0,01-9,70)	0,854		
NACT				
(Taxanos + platino /Antraciclinas + taxanos)	2,76 (0,71-10,61)	0,139		
YpT (ypT1a-ypT4c/Yp0)	2,13 (0,62-7,28)	0,228		

T: tamaño tumoral, RCB: Residual Cancer Burden, ypT: tamaño tumoral residual postneoadyuvancia, NACT: quimioterapia neoadyuvante.

3.4 Supervivencia global

La media de SG fue de 50,37 meses (IC 95 %, 45,3-55,5). Al realizar el análisis de supervivencia por RCB, se encuentra que la media de SG fue de 51, 50 y 46 meses para RCB 1, RCB 2 y RCB 3 respectivamente (Figura 2), y esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,614$). Tampoco hubo diferencias significativas según los diferentes esquemas neoadyuvante o el tipo de cirugía que se realizó.

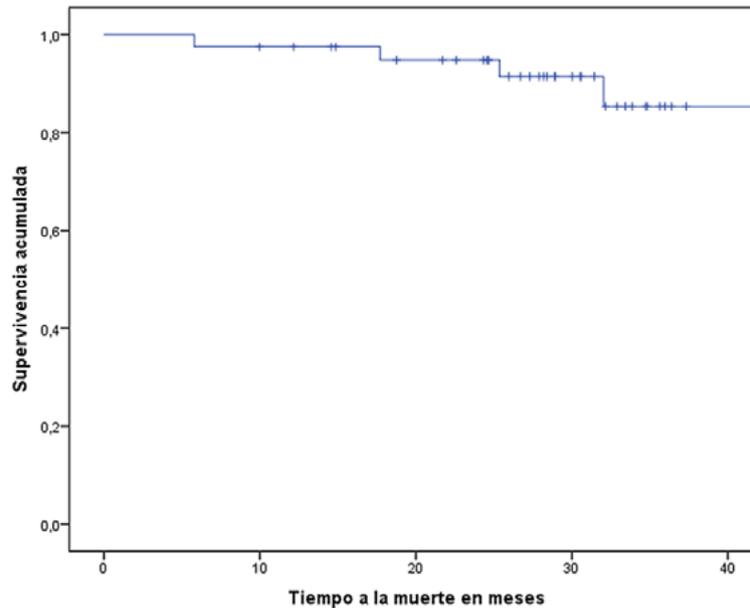


Figura 2. Supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia que recibieron capecitabina adyuvante.

4. Discusión

En Colombia no se cuenta con una caracterización clara, retrospectiva o prospectiva, de estas pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia que evalúe el posible efecto de la capecitabina en la SG de las personas afectadas; por lo tanto, este protocolo planteó evaluar de forma objetiva y retrospectiva las características de este grupo de pacientes y su comportamiento frente a la SLP y la SG. Se analizaron 41 pacientes, de las cuales, el 26 % presentó progresión de la enfermedad a los 36 meses y, de estas, cuatro pacientes murieron por esta causa.

Las pacientes de este estudio tenían una mediana de edad de 55 años (RIQ 44,5-65,6), similar al estudio Create X, 48 años (rango 25-74 años) [13], y de 49 años (rango 20-82 años) de las pacientes del GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 [14]. Al comparar los resultados de este estudio con los estudios mencionados, se observa que la SG en ellos fue del 94 % a cinco años en el grupo que recibió capecitabina [13], resultado mayor al compararlo con este estudio, con una SG de 80,6 % a los tres años. En el estudio GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 la SG de cinco años en el grupo de capecitabina fue de 86,2 % [13]; esto indica que aun así estos resultados son inferiores, por tanto, en futuros estudios prospectivos en nuestra población será necesario evaluar cuáles son las características desfavorables que están presentes. Una de esas características podría ser que en este estudio el 35,5 % eran tumores que afectaban piel o pared torácica; en la población del estudio Create X este grupo de pacientes solo era el 11,7 %, y en el estudio GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 no se especifica esa característica. En cuanto al tamaño tumoral, el 56,1 % tenía tumores mayores a 5 cm, mientras en el Create X solo el 15,1 % tenía tumores de este tamaño. Además, cabe señalar que el factor del tamaño tumoral al debut fue el único factor pronóstico independiente relacionado con la SLE en el análisis multivariado, lo cual indica que la cohorte en este estudio representa un grupo de pacientes con características iniciales más agresivas y, por consiguiente, su pronóstico sería menos favorable a pesar del uso de capecitabina adyuvante.

En este estudio, el 54,5 % de las pacientes que presentaron progresión eran premenopáusicas. Esta variable no fue evaluada en el Create X, en el grupo del GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 no hubo

diferencias significativas entre estos dos grupos: premenopáusicas HR 0,686 (IC del 95 %, 0,408-1,153) frente a las postmenopáusicas HR 0,867 (IC del 95 %, 0,639-1,176).

Uno de los enfoques del estudio era evaluar el impacto del RCB en cuanto al pronóstico; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en SLP ni en SG entre los grupos RCB 1, RCB 2 y RCB 3, ya que al realizar el análisis de supervivencia por RCB se encontró que la media de supervivencia fue de 51, 50 y 46 meses para RCB 1, RCB 2 y RCB 3 respectivamente, y esto no fue estadísticamente significativo: $p > 0,014$. Los estudios Create X y GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 no evaluaron estas variables.

En el metaanálisis realizado por Ye F et al. [17], se evaluó la eficacia de la capecitabina como quimioterapia adyuvante para el CMTN en fase inicial, tratado con quimioterapia basada en taxanos/antraciclinas y encontraron un aumento significativo de la SLE con la adición de capecitabina (cociente de riesgos [HR] = 0,77, IC del 95 %: 0,66-0,90). En los ensayos que incluían de seis a ocho ciclos de adición de capecitabina, se observó una mejora significativa de la SLE. Además, en un metaanálisis de seis ensayos, se detectó un aumento significativo de la SG en el grupo de capecitabina (HR = 0,69, IC del 95 %: 0,56-0,85) [17].

En el tratamiento neoadyuvante del CMTN, las antraciclinas, como la doxorubicina y la epirubicina, se utilizan en dosis densas en combinación con ciclofosfamida. Este enfoque, conocido como quimioterapia de dosis densa, implica administrar las antraciclinas en intervalos más cortos de lo habitual, generalmente cada dos semanas en lugar de cada tres semanas. La quimioterapia en dosis densa ha demostrado mejorar las tasas de respuesta patológica completa, aumenta la SLE y la SG en comparación con la quimioterapia estándar en algunos estudios [18-22]. Sin embargo, en este estudio tan solo el 22 % de los pacientes recibieron este esquema debido a barreras en el acceso. Adicionalmente, la quimioterapia en dosis densa también puede estar asociada con un mayor riesgo de efectos secundarios como neutropenia febril, lo cual obliga a realizar soporte con factores de colonias granulocíticas para reducir este riesgo de complicaciones [18-21].

El uso de inmunoterapia, y en especial con pembrolizumab, se ha explorado en el manejo neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo [23]. El estudio KEYNOTE-522 evaluó la seguridad y la eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de pembrolizumab como terapia adyuvante en pacientes con CMTN en estadio temprano [24-25]. El estudio incluyó 1174 pacientes sin tratamiento previo con CMTN en estadios II o III y fueron asignados aleatoriamente a recibir quimioterapia neoadyuvante con carboplatino/paclitaxel y antraciclinas con o sin pembrolizumab. Después de la cirugía, los pacientes recibieron pembrolizumab o placebo como terapia adyuvante complementaria durante un año. El estudio mostró que la adición de pembrolizumab a quimioterapia neoadyuvante aumentó la tasa total de pCR del 51 al 65 % independiente de la expresión de PD-L1 [24-25].

En el seguimiento, la adición de pembrolizumab mejoró la SLE a 36 meses (85 % con pembrolizumab versus 77 % con placebo), con una reducción del 37 % en los eventos (HR 0,63, CI del 95 % 0,48-0,82) [25]. La SLE con la adición de pembrolizumab tuvo un mayor beneficio absoluto en los pacientes que no lograron el pCR con quimioterapia neoadyuvante (NACT) que en los pacientes que lograron el pCR (94 versus 92 %), lo cual plantea la necesidad de tratamiento complementario adyuvante adicional en pacientes con enfermedad residual postneoadyuvancia en la que capecitabina puede potencialmente combinarse con pembrolizumab en este subgrupo. Sin embargo, el estudio no contempló la adición de capecitabina en estos casos y falta aún esperar resultados maduros de este estudio a largo plazo en este aspecto. En Colombia, el tratamiento con inmunoterapia (pembrolizumab) no está disponible para uso en esta indicación.

Este estudio fue de tipo observacional, con las limitaciones inherentes a este tipo de diseño. Los resultados de este estudio permitieron hacer una comparación con las publicaciones internacionales acerca de las características poblacionales y del beneficio del tratamiento con capecitabina en este grupo de pacientes. Sin embargo, se encontró que, en este grupo de pacientes, en las cuales se analizaron la SG y SLP, fueron similares a estudios internacionales. Como una de las limitaciones importantes fue el no tener un grupo control al cual no se le indicara capecitabina como quimioterapia neoadyuvante.

5. Conclusiones

Con capecitabina adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual postneoadyuvancia se observaron resultados favorables, particularmente, en aquellas pacientes postmenopáusicas y con menor tamaño tumoral previo, independiente del RCB, ya que estas presentaron mejor SLP y SG. Se necesitan estudios que comparen a las pacientes que recibieron capecitabina adyuvante con otras que no hayan recibido otro esquema.

6. Información administrativa

6.1. Archivos adicionales

Ninguno declarado por los autores.

6.2 Agradecimientos

Los autores agradecen a la FCCCV por permitir realizar la investigación y facilitar la base de datos de las pacientes con las características de inclusión.

6.3 Financiación

El estudio fue financiado con recursos propios de cada investigador.

6.4 Declaraciones

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité institucional de Ética de la Investigación en seres Humanos de la Universidad CES (cod Acta211Proy973) y de la FCCCV. Fue un estudio retrospectivo, sin intervención alguna en la atención de las pacientes, por lo que no se requirió de consentimiento informado. Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de los datos de las pacientes.

6.5 Contribución de los autores

Arnon J. Oviedo-Tábor: conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición. **Elsa María Vásquez Trespalacios:** conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición. **Fernanda Ximena Bravo:** conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición. **Javier Mauricio Cuello López:** conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

7. Abreviaturas

Adres: Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud

BGC: biopsia de ganglio centinela

CDIS: carcinoma ductal *in situ*

FCCCV: Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida

SG: supervivencia Global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SLP: supervivencia libre de progresión

SNC: sistema nervioso central

RCB: residual cancer burden

CMTN: cáncer de mama triple negativo

HR: Hazard ratio

Referencias

- Gonzalez L, Bardach A, Palacios A, Peckaitis C, Ciapponi A, Pichón-Riviere A, Augustovski F. Health-Related Quality of Life in Patients with Breast Cancer in Latin America, and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 May;26(5): e794-e806. <https://doi.org/10.1002/onco.13709>
- The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - 2020. <https://gco.iarc.fr/>
- Bianchini, G., De Angelis, C., Licata, L. et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;19, 91-113. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00565-2>
- Lang Y, Chai Q, Tao W, Liao Y, Liu X, Wu B. Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Breast*. 2023 Apr;68: 173-80. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.02.003>
- Tarantino P, Gandini S, Trapani D, Criscitiello C, Curigliano G. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Mar;159: 103223. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103223>
- Miglietta F, Dieci MV, Griguolo G, Guarneri V. Neoadjuvant approach as a platform for treatment personalization: focus on HER2-positive and triple-negative breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021 Jul;98: 102222. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102222>
- Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021. JCO2003399. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>
- 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 randomized trials. *Lancet* 2005;365: 1687-717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)
- Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379: 432-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384: 164-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
- Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17): 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Szymiczek A, Lone A, Akbari MR. Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet*. 2021 May;99(5): 613-37. <https://doi.org/10.1111/cge.13900>
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147-159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>
- Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, Guerrero-Zotano Á, García-Sáenz JA, Torres R, de la Haba J, García-Martínez E, Gómez HL, Llombart A, Bofill JS, Baena-Cañada JM, Barnadas A, Calvo L, Pérez-Michel L, Ramos M, Fernández I, Rodríguez-Lescure Á, Cárdenas J, Vinholes J, Martínez de Dueñas E, Godes MJ, Seguí MA, Antón A, López -Álvarez P, Moncayo J, Amorim G, Villar E, Reyes S, Sampaio C, Cardemil B, Escudero MJ, Bezares S, Carrasco E, Martín M; GEICAM Spanish Breast Cancer Group; CIBOMA (Iberoamerican Coalition for Research in Breast Oncology); LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group). Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3): 203-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00904>
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4): 344-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
- Sitio web ADRES: <https://www.adres.gov.co/consult-su-eps>
- Ye F, Bian L, Wen J, Yu P, Li N, Xie X, Wang X. Additional capecitabine use in early-stage triple negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a new era? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2022 Mar 12;22(1): 261. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09326-5>
- Wang X, Wang J, He Y, Li J, Wang T, Ouyang T, et al. Observation Effectiveness of Dose-Dense Neoadjuvant Anthracycline Sequential Weekly Paclitaxel for Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Clin*. 2023 Jun;23(4): 423-30. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.02.009>

19. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Lübbe K, Huober J, Klare P, Kümmel S, Untch M, Kast K, Jackisch C, Thomalla J, Ingold-Heppner B, Blohmer JU, Rezai M, Frank M, Engels K, Rhiem K, Fasching PA, Nekljudova V, von Minckwitz G, Loibl S. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomized phase III trial. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106: 181-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.015>
20. Schneeweiss A, Michel LL, Möbus V, Tesch H, Klare P, Hahnen E, Denkert C, Kast K, Pohl-Rescigno E, Hanusch C, Link T, Untch M, Jackisch C, Blohmer JU, Fasching PA, Solbach C, Schmutzler RK, Huober J, Rhiem K, Nekljudova V, Lübbe K, Loibl S; GBG and AGO-B. Survival analysis of the randomized phase III GeparOcto trial comparing neoadjuvant chemotherapy of intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for patients with high-risk early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022 Jan;160: 100-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.011>
21. Petrelli F, Tomasello G, Parati MC, Ghidini A, Ghidini M, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Reduzzi R, Gambini D, Zaniboni A, Faustinelli G, Garrone O. Different Chemotherapy Regimens and Pathologic Complete Response in Triple-Negative Breast Cancer: An Updated Network Meta-Analysis of Phase 3 Trials. *Medicine (Kaunas)*. 2024 Feb 19;60(2): 341.
22. Lin YY, Gao HF, Yang meta-analysis. *Breast*. 2022 Dec;66: 126-35. <https://doi.org/10.3390/medicina60020341>
23. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, Giovannelli F, Rinaldi L, Misino A, Palmiotti G. KEYNOTE-522, IMpassion031 and GeparNEW: changing the paradigm of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early triple-negative breast cancer. *Future Oncol*. 2022 Jun;18(18): 2301-9. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1647>
24. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9): 810-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
25. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6): 556-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>