



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

ASOCIACIÓN PRONÓSTICA ENTRE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO LOCALMENTE AVANZADO QUE FUERON TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. EDER ARAIZA ALVARADO

DRA. CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS

DIRECTORA DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres en México.¹ Está caracterizado por heterogeneidad clínica y molecular, que implica pronóstico y tratamiento diferente, es por ello que no se considera una sola enfermedad, lo que ha requerido de una clasificación.

Los principales subtipos se han determinado en base a su perfil molecular y varios biomarcadores establecidos, como son los receptores de estrógenos (RE), progesterona (RP) y expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En base a la expresión de estos tres receptores, evaluada por inmunohistoquímica, aunado a la proporción de proliferación celular medida por Ki76, se puede clasificar en subtipos: luminal A-like, luminal B-like, HER2 enriquecido y basal-like. Esta clasificación da información pronóstica y predictiva, por lo que es útil para la decisión de la estrategia terapéutica, así como para el pronóstico de la enfermedad.²

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por la ausencia de expresión de los receptores de estrógenos y progesterona, así como de HER2. Tiene mal pronóstico de forma general, y recientemente se han realizado subclasificaciones del cáncer de mama triple negativo, para entender el pronóstico de la enfermedad, pero sobre todo para identificar nuevos blancos terapéuticos; los subtipos que incluye son: basal-like 1, basal-like 2, inmuno-enriquecido, mesenquimal stem-like, mesenquimal y luminal AR, este último caracterizado por la expresión del receptor de andrógenos.³

El receptor de andrógenos está expresado en más del 70% de los cánceres de mama, usualmente está relacionado con la expresión de los receptores de estrógenos y progesterona a diferencia de los cánceres triple negativos (74 vs 31%, respectivamente).^{4,5} Los que tienen expresión del mismo tienen un mejor pronóstico cuando se asocian a la expresión de los otros receptores hormonales dado que compiten por la unión a los elementos de respuesta a los estrógenos, llevando a la transcripción alterada por el receptor de estrógenos alfa y a la apoptosis. En el caso contrario si no hay expresión de receptores estrogénicos, el receptor de andrógenos

se une a los elementos de respuesta de andrógenos, favoreciendo la proliferación celular y crecimiento tumoral.^{4,8,9}

El receptor de andrógenos es un receptor localizado en el citoplasma asociado con proteínas chaperonas como las proteínas de choque térmico, al unirse a los andrógenos se disocia de ellas y forma dímeros, estos se translocan al núcleo y se unen a los elementos de respuesta a los andrógenos, causando modulación de la transcripción del ADN; de esta forma regulan la diferenciación, proliferación, apoptosis y angiogénesis. Además de esta vía de activación hay interconexión con otras como la PI3K/AKT/mTOR, WNT/beta-catenina, FOXA1, FOXO1 y PKA. En la mujer está expresado en las mamas, donde tiene funciones en la inhibición de la proliferación del epitelio mamario.^{6,7}

En los cánceres de mama triple negativos la expresión del receptor de andrógenos puede representar del 12 al 41%, la expresión varía dependiente del subtipo molecular. En general su presencia se asocia a mejor supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global, pero menor tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante.^{10-18.}

El objetivo de este estudio es determinar la asociación pronóstica entre la expresión del receptor de andrógenos y la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en México, los distintos tipos de tienen distinto pronóstico y tratamiento. El subtipo triple negativo tiene un mal pronóstico de forma general, pero se ha tratado de estratificar en base al perfil molecular, dado que el pronóstico y respuesta al tratamiento varía incluso en el mismo subtipo. Existen diversos factores pronósticos establecidos, el factor pronóstico del receptor de andrógenos está demostrado, siendo favorable tanto en supervivencia libre de enfermedad y global cuando está expresado.

Es por ello que se busca en este estudio establecer una asociación pronóstica entre la expresión de receptor de andrógenos y la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

III. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Determinar la asociación pronóstica entre la expresión del receptor de andrógenos y la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

Objetivos secundarios:

- Determinar si existe asociación entre la expresión del receptor de andrógenos y la respuesta patológica completa en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la asociación pronóstica entre la expresión del receptor de andrógenos y la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar la asociación pronóstica entre 1) Etapas tempranas (IIA) contra la localmente avanzada (IIB-IIIC), enfermedad ganglionar (N0 vs N1-3), Residual Cancer Burden (Carga Residual de Enfermedad) y progresión durante la neoadyuvancia contra no progresión; con la supervivencia libre de recurrencia y global en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante.
- Identificar factores de riesgo mediante razón de momios que estén involucrados en supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

- Describir las características demográficas y patológicas de las pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante.
- Determinar el patrón de uso de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

- a) **Tipo de estudio:** Observacional, retrospectivo, transversal y analítico.
- b) **Nivel de investigación:** Relacional.
- c) **Diseño:** Clínico-epidemiológico.
- d) **Universo de estudio:** Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.
- e) **Población de estudio:** Mujeres tratadas en el servicio de tumores mamarios.
- f) **Unidad de estudio:** Mujeres tratadas en el servicio de tumores mamarios con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante.
- g) **Unidad de análisis:** Expediente clínico.
- h) **Tamaño de la muestra:** No probabilístico. Todos los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el servicio de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México del 1º de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2021.

V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis descriptivo de todas las variables. Las variables categóricas con frecuencia absoluta (N) y frecuencia relativa (%). Las variables numéricas con medidas de tendencia central (media/mediana) y dispersión (intervalo mínimo-máximo/desviación estándar) dependiendo del tipo de distribución de la variable.

Para evaluar la asociación entre la expresión del receptor de andrógenos y las características clínico-patológicas se aplicará la prueba χ^2 de homogeneidad, considerando como estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Para el análisis de los factores de riesgo se empleará el modelo de regresión de Cox, considerando intervalos de confianza al 95% y una $p < 0.05$, las variables que se ingresaron al modelo fueron aquellas que mostraron una significancia $> 20\%$.

La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global se evaluarán con el método de Kaplan Meier y la comparación entre grupos con la prueba de log-rank, considerando como estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Daremos respuesta a la hipótesis planteada de la siguiente forma:

H₀: No existe asociación pronóstica entre la expresión del receptor de andrógenos y la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

H₁: Existe asociación pronóstica entre la expresión del receptor de andrógenos y la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

Nivel de significancia: 5% = p-valor 0.05.

Nivel de confianza: 95% = 0.95.

Con un p-valor ≤ 0.05 se acepta H₁ y se rechaza H₀.

Si el p-valor es > 0.05 no podemos rechazar H₀.

Para la presentación de resultados se utilizó tablas y gráficas según se requirió.

VI. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Criterios de inclusión: Mujeres atendidas en el servicio de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado (definido con las etapas clínicas II-III) tratadas con quimioterapia neoadyuvante, al menos 6 ciclos de tratamiento, basado en antraciclinas/taxanos +/- sales platinadas administrados de forma secuencial.

VII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Criterios de exclusión: Pacientes con expediente incompleto, segundas neoplasias, pacientes tratadas con cirugía inicialmente y otra biopsia con un perfil de inmunohistoquímica compatible con otros subtipos (HER2 y hormonosensible).

VIII. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Criterios de eliminación: Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que han recibido tratamientos incompletos fuera del Instituto Nacional de Cancerología.

IX. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

Una vez aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación se buscó en los registros de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante del 1º de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2021 tratadas en el servicio de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

Se revisaron los expedientes del archivo clínico y electrónico para recabar la información necesaria.

Para la determinación del receptor de andrógenos se utilizó el sistema automatizado VENTANA con la clona "SP107". Para considerar que fueran positivos el porcentaje de células teñidas debía ser mayor al 1%.

X. LISTADO DE VARIABLES

VARIABLES ASOCIADAS	DEFINICIÓN	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años	Numérica de razón discreta
Fecha de diagnóstico	Fecha de diagnóstico	Número	Numérica de razón discreta
Etapa clínica	Estadificación clínica en base al tumor, afectación ganglionar y metástasis (Ver anexo 2)	1. IA 2. IB 3. IIA 4. IIB 5. IIIA 6. IIIB 7. IIIC	Categórica nominal politómica
Tamaño tumoral	Tamaño del tumor clínico en centímetros	Número	Numérica de razón ordinal
T	Clasificación en base al tamaño del tumor y/o afectación específica * Ver anexo 2	1. 1a 2. 1b 3. 1c 4. 2 5. 3 6. 4a 7. 4b 8. 4c 9. 4d	Categórica nominal politómica
N	Clasificación en base a la afectación ganglionar * Ver anexo 2	1. 0 2. 1 3. 2a 4. 2b 5. 3a 6. 3b 7. 3c	Categórica nominal politómica
Histología	Clasificación morfológica patológica	1. Ductal 2. Lobulillar	Categórica nominal dicotómica
Grado de diferenciación	Clasificación morfológica patológica del grado de diferenciación que toma en cuenta las mitosis, formación de túbulos y grado nuclear	1. G1 2. G2 3. G3	Categórica nominal politómica
Desmoplasia	Producción de tejido conectivo tumoral	1. Leve 2. Moderada 3. Intensa	Categórica nominal politómica
Infiltrado linfoplasmocitario	Infiltración tumoral por células inflamatorias	1. Leve 2. Moderado 3. Abundante	Categórica nominal politómica
Infiltrado linfovascular	Invasión tumoral a los vasos sanguíneos	1. Ausente 2. Presente	Categórica nominal dicotómica

Infiltrado perineural	Invasión tumoral a los nervios	1. Ausente 2. Presente	Categórica nominal dicotómica
Ki67	Marcador de inmunohistoquímica que se asocia con la proliferación celular	Número	Numérica de razón ordinal
Intensidad de la positividad del receptor de andrógenos	Porcentaje de positividad del receptor de andrógenos por inmunohistoquímica	Número	Numérica de razón ordinal
Quimioterapia neoadyuvante	Tratamiento sistémico usado antes del control local	1. Si 2. No	Categórica nominal dicotómica
Tipo de quimioterapia neoadyuvante	Fármacos usados como quimioterapia neoadyuvante	1. AC-T 2. ddAC-T 3. AC-TC 4. ddAC-TC 5. CBP GMZ 6. FAC-TC	Categórica nominal politómica
Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante	Número de ciclos administrados como tratamiento neoadyuvante	Número	Numérica de razón ordinal
Respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante	Respuesta al tratamiento neoadyuvante de forma clínica	1. Completa 2. Parcial 3. Enfermedad estable 4. Progresión	Categórica nominal politómica
Cambio de quimioterapia neoadyuvante	Cambio en el esquema de quimioterapia neoadyuvante	1. Si 2. No	Categórica nominal dicotómica
Tipo de quimioterapia neoadyuvante: segundo esquema	Fármacos usados como quimioterapia neoadyuvante: segundo esquema	1. AC-T 2. ddAC-T 3. AC-TC 4. ddAC-TC 5. CBP GMZ 6. FAC-TC	Categórica nominal politómica
Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante: segundo esquema	Número de ciclos administrados como tratamiento neoadyuvante: segundo esquema	1. Número	Numérica de razón ordinal
Respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante	Respuesta al tratamiento neoadyuvante de forma clínica	1. Completa 2. Parcial 3. Enfermedad estable 4. Progresión	Categórica nominal politómica
Cirugía	Control local con cirugía	1. Si 2. No	Categórica nominal dicotómica
Fecha de cirugía	Fecha de cirugía	Número	Numérica de razón discreta
Tipo de cirugía	Cirugía realizada	1. Ninguna 2. MRM	Categórica nominal politómica

		3. MT 4. Conservadora	
Respuesta patológica	Medición de respuesta patológica en el tumor después de la quimioterapia neoadyuvante en la pieza quirúrgica * Ver anexo 3	1. Completa 2. I 3. II 4. III	Categoría nominal politómica
Adyuvancia	Tratamiento sistémico después del control local	1. Si 2. No	Categoría nominal dicotómica
Tipo de quimioterapia adyuvante	Fármacos usados como quimioterapia adyuvante	1. AC-T 2. ddAC-T 3. AC-TC 4. ddAC-TC 5. CBP TXL 6. Capecitabina 7. TC	Categoría nominal politómica
Fecha de quimioterapia adyuvante	Fecha de quimioterapia adyuvante	Número	Numérica de razón discreta
Radioterapia	Tratamiento con radioterapia	1. Si 2. No	Categoría nominal dicotómica
Indicación de tratamiento con radioterapia	Indicación de tratamiento con radioterapia	1. Adyuvante 2. Paliativa 3. QTRT	Categoría nominal politómica
Recurrencia	Reaparición de la enfermedad después del control local sin enfermedad residual	1. Si 2. No	Categoría nominal dicotómica
Fecha de la recurrencia	Fecha de la recurrencia	Número	Numérica de razón discreta
Primera línea	Primer tratamiento sistémico para tratar la recurrencia	1. Si 2. No	Categoría nominal dicotómica
Tipo de quimioterapia de primera línea	Fármacos usados como quimioterapia de primera línea	1. Capecitabina 2. CBP capecitabina 3. CBP GMZ	Categoría nominal politómica
Fecha del inicio de primera línea	Fecha del inicio de primera línea	Número	Numérica de razón discreta
Número de ciclos de quimioterapia de primera línea	Número de ciclos administrados como tratamiento de primera línea	Número	Numérica de razón ordinal
Segunda línea	Segundo tratamiento sistémico para tratar la recurrencia	1. Si 2. No	Categoría nominal dicotómica
Tipo de quimioterapia de segunda línea	Fármacos usados como quimioterapia de segunda línea	1. Capecitabina 2. CBP capecitabina 3. CBP GMZ	Categoría nominal politómica

Fecha del inicio de segunda línea	Fecha del inicio de segunda línea	Número	Numérica de razón discreta
Número de ciclos de quimioterapia de segunda línea	Número de ciclos administrados como segunda línea	Número	Numérica de razón ordinal
Estado en la última consulta	Estado en la última consulta	1. Viva 2. Muerta 3. Perdida	Categórica nominal politómica
Fecha de la última consulta	Fecha de la última consulta	Número	Numérica de razón discreta
Fecha de la defunción	Fecha de la defunción	Número	Numérica de razón discreta
VARIABLE DE SUPERVISIÓN	DEFINICIÓN	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
Receptor de andrógenos	Expresión > 1% del receptor de andrógenos por inmunohistoquímica	1. Sí 2. No	Categórica nominal dicotómica

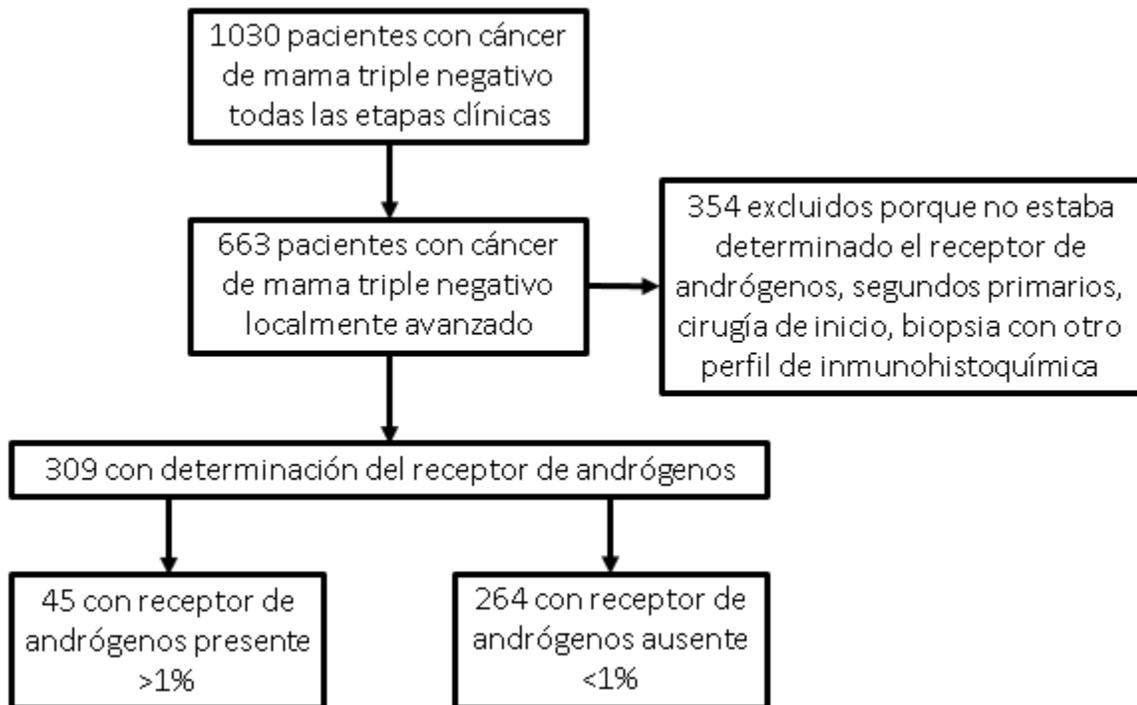
XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Meses / Semanas	Abr-22				May-Jun 22				Jul-Ago 22				Sep-Oct 22				Nov-Dic 22			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Bibliografía	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Diseño de protocolo	x	x	x	x																
Presentación comité de Investigación					x	x														
Recolección de pacientes							x	x												
Análisis de los datos									x											
Resultados										x										
Presentación / publicación de los datos																		x		

XII. RESULTADOS

En total se identificaron 1030 pacientes con tumores triple negativo, de éstas 663 se encontraban en etapa localmente avanzada, se excluyeron 354 por no tener la información sobre el receptor de andrógenos, diagnóstico de segundo primario, haber sido tratadas con cirugía inicialmente o tenían biopsia con inmunohistoquímica con receptores hormonales positivos y/o HER2 positivo. El análisis de la cohorte se describe en la figura 1.

Figura 1: Desgaste de la cohorte.



Características clínico-patológicas

Se analizaron 309 pacientes. La mediana de edad fue de 49 años (21-87 años), la mediana de tamaño del tumor fue de 6.3 cm (0.1-22 cm), respecto a la descripción por el TNM, la mayoría fueron clasificados como T2 y T3 (35.9 y 40.1%, respectivamente), al considerar el tamaño y los ganglios axilares, la etapa clínica IIIA fue la más común, presente en 33.6% de los casos. La variante histológica más común fue ductal en 95.1%; el 79% tuvieron grado histológico 3, la presencia de

desmoplasia leve estuvo presente en 40.1%, el 44.6% tenían infiltrado linfocitario leve, el 33.7% presentaban infiltración linfovascular y el 1.9% mostraban invasión perineural. El promedio del Ki67 fue 63% (5-95%), en el grupo de receptor de andrógenos presente fue 52% (5-80%) y en el de receptor ausente fue 65% (5-95%), con $p=0.05$. La información completa se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínico-patológicas de la población

Característica	Toda la población (309)		Receptor de andrógenos presente (45)		Receptor de andrógenos ausente (264)		p
Edad	49 (21-87 años)		55 (28-85 años)		48 (28-85 años)		0.09
Tamaño tumoral	6.3 (0.1-22 cm)		6.3 (2-20 cm)		6.3 (0.1-22 cm)		0.92
T							0.74
T1a	2	0.8	0	0	2	0.7	
T1b	0	0	0	0	0	0	
T1c	7	2.3	0	0	7	2.6	
T2	111	35.9	15	33.3	96	36.4	
T3	124	40.1	19	42.3	105	39.8	
T4a	1	0.3	0	0	1	0.4	
T4b	48	15.5	10	22.2	38	14.4	
T4c	1	0.3	0	0	1	0.4	
T4d	15	4.8	1	2.2	14	5.3	
N							0.94
N0	64	20.7	9	20	55	20.8	
N1	87	28.1	13	28.9	74	28	
N2a	86	27.8	13	28.9	73	27.7	
N3a	19	6.1	4	8.8	15	5.7	
N3b	23	7.4	3	6.7	20	7.6	
N3c	30	9.9	3	6.7	27	10.2	
Etapa clínica							0.92
IIA	39	12.8	4	8.9	35	13.3	
IIB	44	14.2	6	13.3	38	14.4	
IIIA	104	33.6	17	37.8	87	33.0	
IIIB	49	15.8	7	15.5	42	15.9	
IIIC	73	23.6	11	24.5	62	23.4	
Histología							0.89
Ductal	294	95.1	43	95.5	251	95.1	
Lobulillar	15	4.9	2	4.5	13	4.9	
Grado							0.15
G1	5	1.6	0	0	5	1.9	
G2	60	19.4	13	28.9	47	17.8	
G3	244	79	32	71.1	212	80.3	
Desmoplasia							0.88
Leve	124	40.1	20	44.4	104	39.4	
Moderada	105	34	14	31.1	91	34.5	
Intensa	27	8.8	3	6.7	24	9.1	
No reportada	53	17.1	8	17.8	45	17	
Infiltrado linfocítico							0.86
Leve	138	44.6	22	48.9	116	44	
Moderado	88	28.5	11	24.4	77	29.2	
Abundante	43	13.9	7	15.5	36	13.6	
No reportado	40	13	5	11.2	35	13.2	

Infiltración linfovascular							0.96
Presente	104	33.7	15	33.3	89	33.7	
Ausente	205	66.3	30	66.7	175	66.3	
Invasión perineural							0.88
Presente	6	1.9	1	2.2	5	1.9	
Ausente	304	98.1	44	97.8	259	98.1	
Ki67	63 (5-95%)		52 (5-80%)		65 (5-95%)		0.05

Tratamiento neoadyuvante

En relación al tipo de quimioterapia empleada, los esquemas basados en antraciclinas-taxanos y platinos fueron utilizados en 51.1% y 48.2% respectivamente. La respuesta clínica obtenida fue completa en 44.3% y parcial en 39.8%; se documentó progresión de la enfermedad en 14.9%, manejada con cambio en el esquema de quimioterapia en 7.4%. y el resto con cirugía. No hubo diferencias en el tratamiento administrado, ni en la respuesta clínica obtenida entre el grupo con receptor de andrógenos presente o ausente. La información completa se encuentra en la tabla 2.

Tabla 2. Tratamiento neoadyuvante

Característica	Toda la población (309)		Receptor de andrógenos presente (45)		Receptor de andrógenos ausente (264)		p
Tipo de quimioterapia							0.62
Antraciclinas + taxanos	158	51.1	21	46.7	137	51.9	
Platinos	149	48.2	24	53.3	125	47.3	
Taxanos + inmunoterapia	2	0.7	0	0	2	0.8	
Respuesta clínica							0.64
Completa	137	44.3	22	48.9	115	43.6	
Parcial	123	39.8	15	33.3	108	40.9	
Enfermedad estable	3	1	1	2.2	2	0.7	
Progresión	46	14.9	7	20.6	39	14.8	
Cambio de quimioterapia							0.31
Sí	23	7.4	5	11.1	18	6.8	
No	286	92.6	40	88.9	246	93.2	

Tratamiento quirúrgico

El 80.2% de las pacientes fueron sometidas a cirugía; del total de procedimientos, el 60.5% fue mastectomía radical, seguido de cirugía conservadora en 27.8%. Se alcanzó respuesta patológica completa en 43.1%. El resto de las pacientes está pendiente el procedimiento. No se encontraron diferencias entre el grupo con

receptor de andrógenos presente o ausente. La información completa se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento quirúrgico y respuesta patológica

Característica	Toda la población (309)		Receptor de andrógenos presente (45)		Receptor de andrógenos ausente (264)		p
Cirugía							0.20
Sí	248	80.2	35	77.8	213	80.7	
No	61	19.8	10	22.2	51	19.3	
Tipo de cirugía							0.74
Mastectomía radical	150	60.5	23	65.7	127	59.6	
Mastectomía total	29	11.7	3	8.6	26	12.2	
Cirugía conservadora	69	27.8	9	25.7	60	28.2	
Respuesta patológica							0.78
RCB-0	107	43.1	17	48.5	90	42.2	
RCB-I	13	5.2	1	3	12	5.6	
RCB-II	60	24.2	9	25.7	51	23.9	
RCB-III	68	27.5	8	22.8	60	28.3	

Tratamiento adyuvante

El 26.2% de la población recibió tratamiento sistémico adyuvante, el tipo de fármaco más frecuentemente usado fue capecitabina en 90.1%. Se utilizó radioterapia adyuvante en el 60.5% de las pacientes. No se encontraron diferencias entre el grupo con receptor de andrógenos presente o ausente como se describe en la tabla 4.

Tabla 4. Tratamiento adyuvante

Característica	Toda la población (309)		Receptor de andrógenos presente (45)		Receptor de andrógenos ausente (264)		p
Adyuvancia							0.77
Sí	81	26.2	11	24.5	70	26.5	
No	228	73.8	34	75.5	194	73.5	
Tipo de adyuvancia							0.14
Capecitabina	73	90.1	9	81.8	64	91.4	
Otra quimioterapia	5	6.2	2	18.2	3	4.3	
Inmunoterapia	1	1.2	0	0	1	1.5	
Olaparib	2	2.5	0	0	2	2.8	
Radioterapia adyuvante							0.96
Sí	187	60.5	27	60	160	60.6	
No	122	39.5	18	40	104	39.4	

Desenlace primario

La prevalencia de la presencia del receptor de andrógenos fue de 14.6%.

A una mediana de seguimiento de 19 meses (1-91) se presentaron 7 recurrencias en el grupo de receptor de andrógenos presente y 67 en el grupo con receptor ausente, lo que corresponde con el 15.5% y 25.4% respectivamente. La media de tiempo hasta la recurrencia fue de 54.9 meses (IC 95% 45.2-64.6) y 65.6 meses (IC 95% 60.4-70.7) con receptor presente y ausente respectivamente, $p=0.3$.

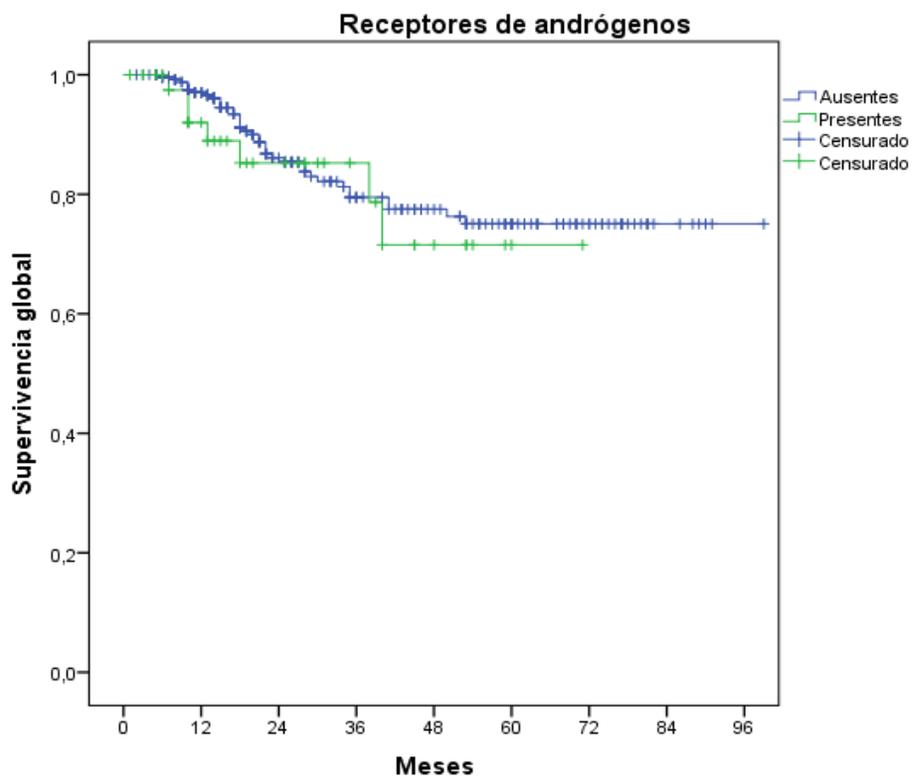
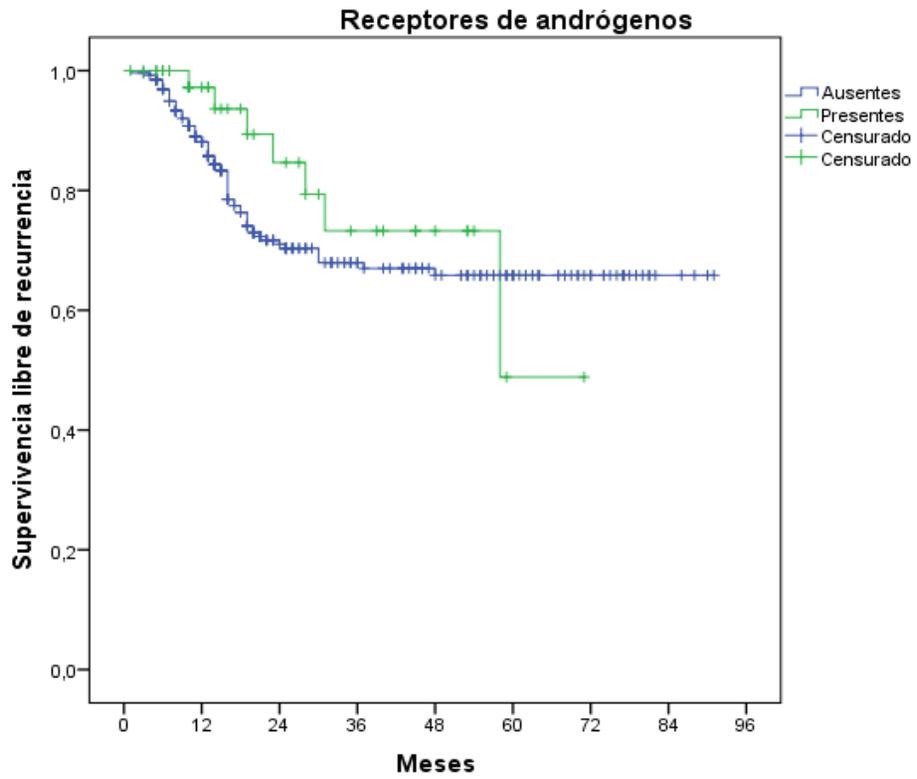
En el grupo de receptor de andrógenos presente hubo 7 muertes y en el de receptores ausente hubo 38 muertes, que representan el 15.5 y el 14.4% respectivamente, $p=0.54$. La mediana de seguimiento hasta la muerte fue 22 meses.

La media de tiempo hasta la muerte fue de 57.9 meses (IC 95% 49.4-66.5) y 80.7 meses (IC 95% 75.7-85.9) con receptor presente y ausente respectivamente, con $p=0.55$. Los datos se encuentran resumidos en la tabla 5 y las curvas de supervivencia en las figuras 2 y 3.

Tabla 5. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto al receptor de andrógenos

	Receptor de andrógenos presente	Receptor de andrógenos ausente	p
Supervivencia libre de recurrencia	54.9 meses (IC 95% 45.2-64.6)	65.6 meses (IC 95% 60.4-70.7)	0.30
Supervivencia global	57.9 meses (IC 95% 49.4-66.5)	80.7 meses (IC 95% 75.7-85.9)	0.55

Figuras 2 y 3. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto al receptor de andrógenos



Desenlaces secundarios

Se realizó análisis de la relación de la supervivencia libre de recurrencia y global con otros factores pronósticos, incluyendo las etapas tempranas contra localmente avanzadas, la carga tumoral residual (Residual Cancer Burden), la enfermedad ganglionar y la progresión durante la neoadyuvancia contra no progresión.

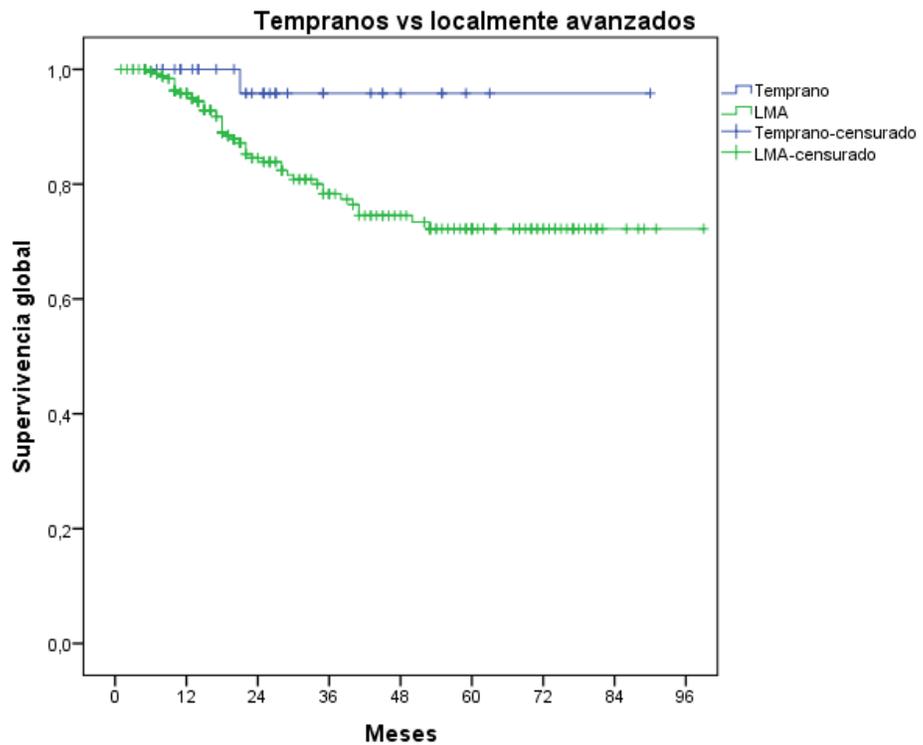
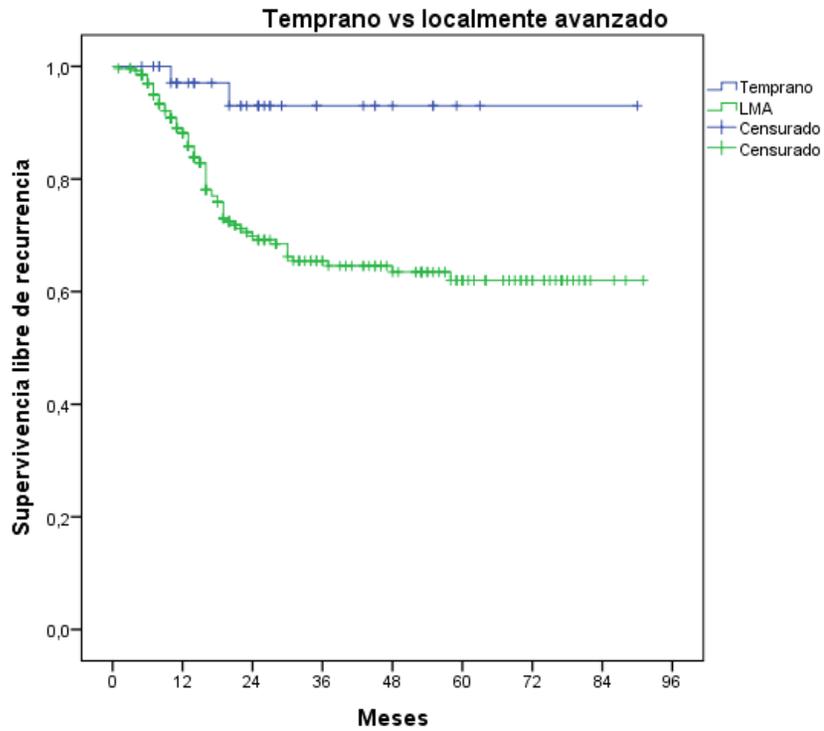
Etapas tempranas contra etapas localmente avanzadas

Se observó una supervivencia libre de recurrencia de 84.8 meses (IC 95% 77.8-91.8) vs 63.5 meses (IC 95% 58.3-68.7) con etapa temprana y localmente avanzada respectivamente, con $p=0.006$. La supervivencia global fue de 87.1 meses (IC 95% 81.6-92.6) y 78.5 meses (IC 95% 73.2-83.4) con etapa temprana y localmente avanzada respectivamente, con $p=0.039$. Los datos se encuentran en la tabla 6 y las figuras 4 y 5.

Tabla 6. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto a las etapas tempranas contra las localmente avanzadas

	Temprano	Localmente avanzado	p
Supervivencia libre de recurrencia	84.8 meses (IC 95% 77.8-91.8)	63.5 meses (IC 95% 58.3-68.7)	0.006
Supervivencia global	87.1 meses (IC 95% 81.6-92.6)	78.5 meses (IC 95% 73.2-83.4)	0.039

Figuras 4 y 5. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto a las etapas tempranas contra las localmente avanzadas



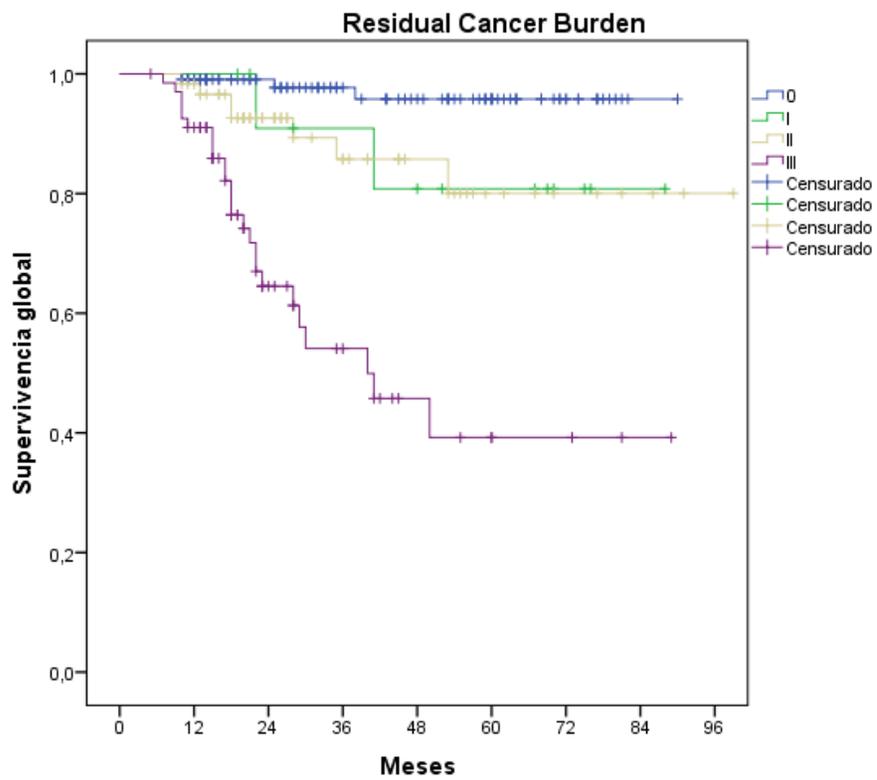
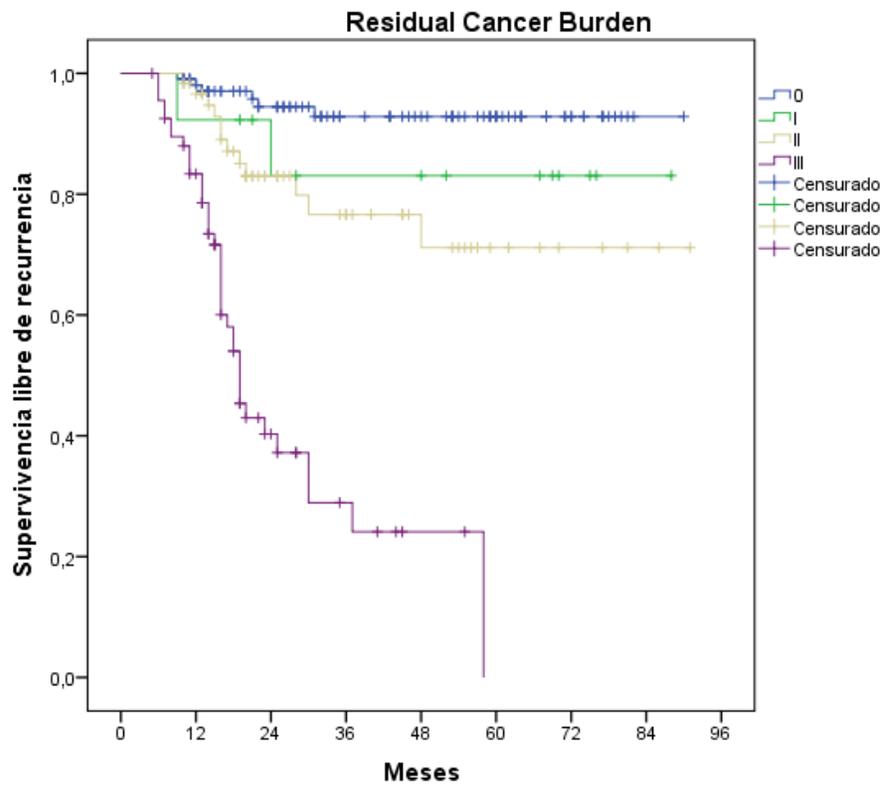
Residual Cancer Burden

Se observó una supervivencia libre de recurrencia de 84.9 meses (IC 95% 81-88.9) vs 76 meses (IC 95% 60.8-91.2) vs 71.9 meses (IC 95% 62.3-81.5) y 27.8 meses (IC 95% 22-33.3) para RCB-0, RCB-I, RCB-II y RCB-III respectivamente, con $p < 0.0000002$. La supervivencia global fue de 87.4 meses (IC 95% 84.4-90.3), 77.2 meses (IC 95% 63.7-90.8), 85.5 meses (IC 95% 76.2-94.9) y 50.4 meses (IC 95% 39.6-61.2) con RCB-0, RCB-I, RCB-II y RCB-III respectivamente, con $p < 0.000001$. Los datos se encuentran en la tabla 7 y las figuras 6 y 7.

Tabla 7. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto al Residual Cancer Burden

	RCB-0	RCB-I	RCB-II	RCB-III	p
Supervivencia libre de recurrencia	84.9 meses (IC 95% 81-88.9)	76 meses (IC 95% 60.8-91.2)	71.9 meses (IC 95% 62.3-81.5)	27.8 meses (IC 95% 22-33.3)	<0.0000002
Supervivencia global	87.4 meses (IC 95% 84.4-90.3)	77.2 meses (IC 95% 63.7-90.8)	85.5 meses (IC 95% 76.2-94.9)	50.4 meses (IC 95% 39.6-61.2)	<0.000001

Figuras 6 y 7. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto al Residual Cancer Burden



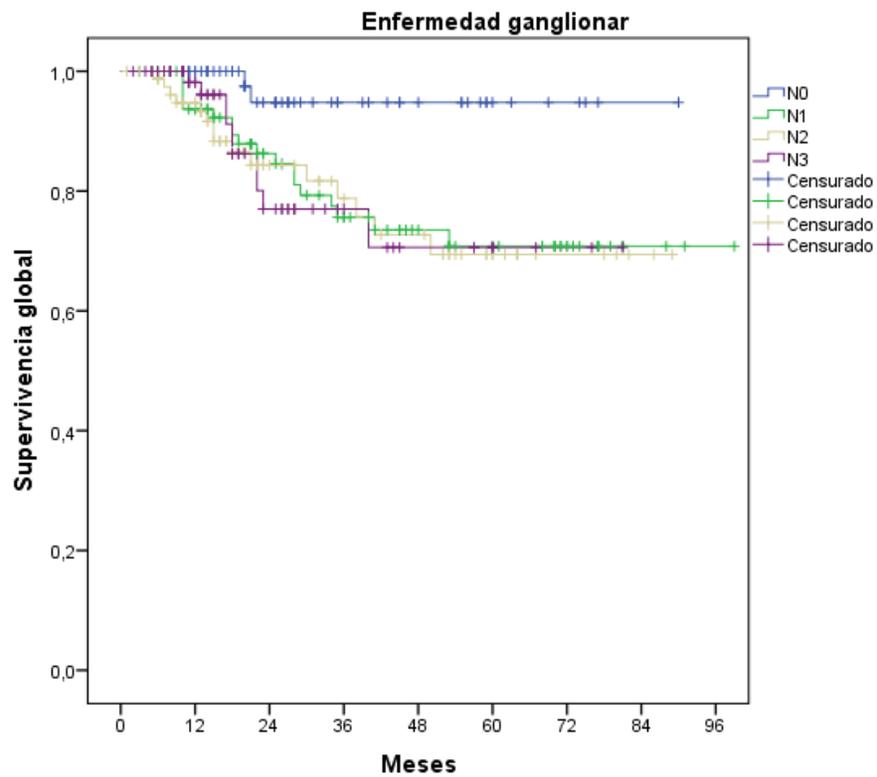
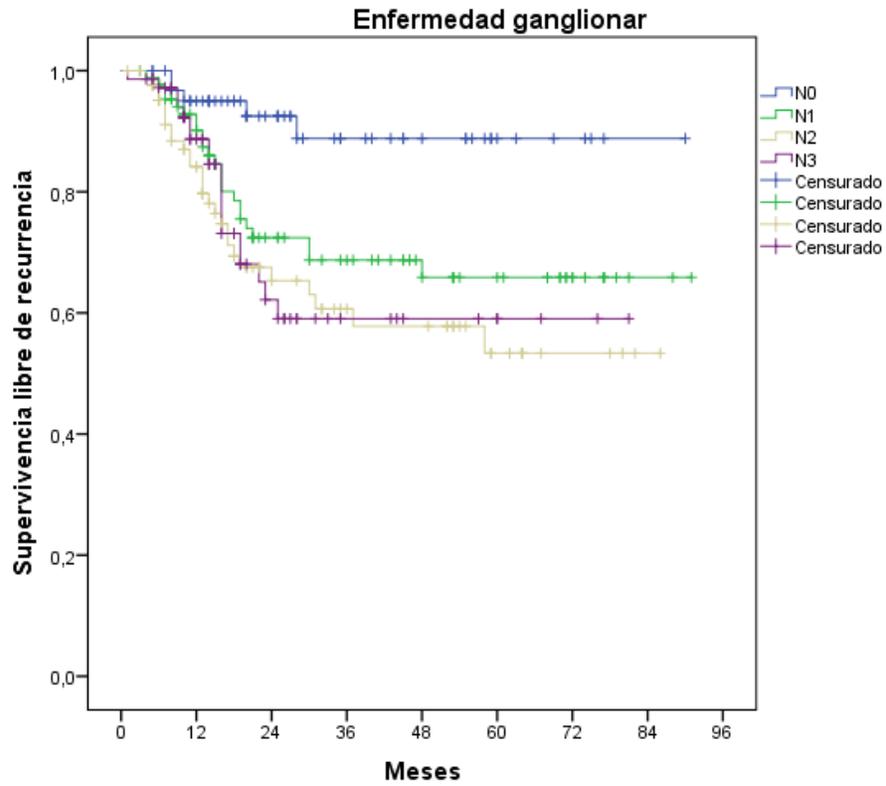
Enfermedad ganglionar

Se observó una supervivencia libre de recurrencia de 81.9 meses (IC 95% 74.9-88.8), 66.2 meses (IC 95% 57.8-74.6), 55.3 meses (IC 95% 46.3-64.3) y 54.2 meses (IC 95% 44.6-63.9) con N0, N1, N2 y N3 respectivamente, con $p=0.004$. La supervivencia global fue de 86.4 meses (IC 95% 81.5-91.3), 77.6 meses (IC 95% 69.1-86.1), 69.2 meses (IC 95% 61.3-78.2) y 64 meses (IC 95% 54.7-73.3) con N0, N1, N2 y N3 respectivamente, con $p=0.048$. Los datos se encuentran en la tabla 8 y las figuras 8 y 9.

Tabla 8. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto a la enfermedad ganglionar

	N0	N1	N2	N3	p
Supervivencia libre de recurrencia	81.9 meses (IC 95% 74.9-88.8)	66.2 meses (IC 95% 57.8-74.6)	55.3 meses (IC 95% 46.3-64.3)	54.2 meses (IC 95% 44.6-63.9)	0.004
Supervivencia global	86.4 meses (IC 95% 81.5-91.3)	77.6 meses (IC 95% 69.1-86.1)	69.2 meses (IC 95% 61.3-78.2)	64 meses (IC 95% 54.7-73.3)	0.048

Figuras 8 y 9. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto a la enfermedad ganglionar



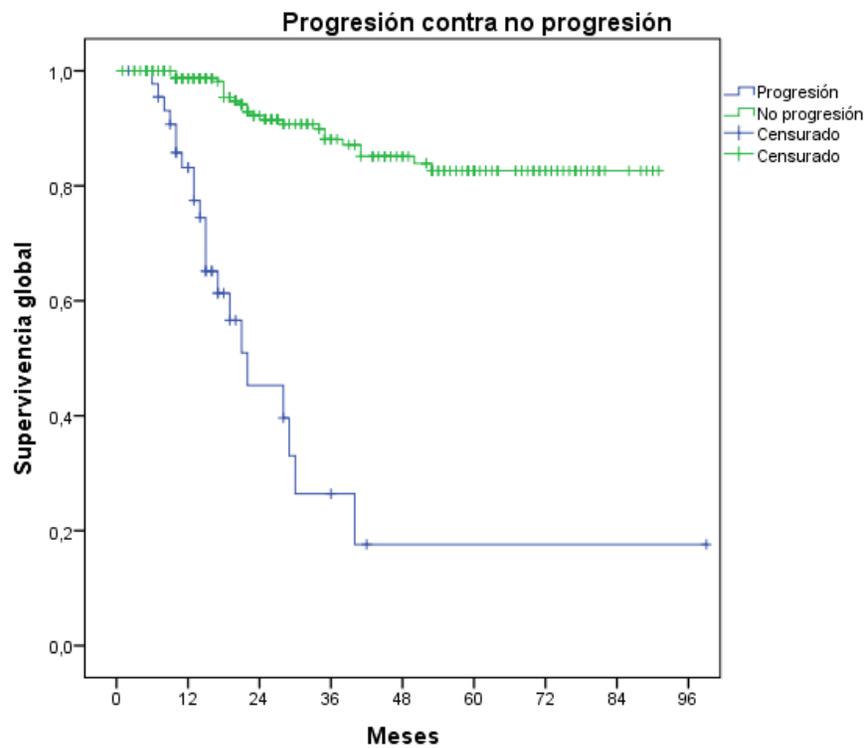
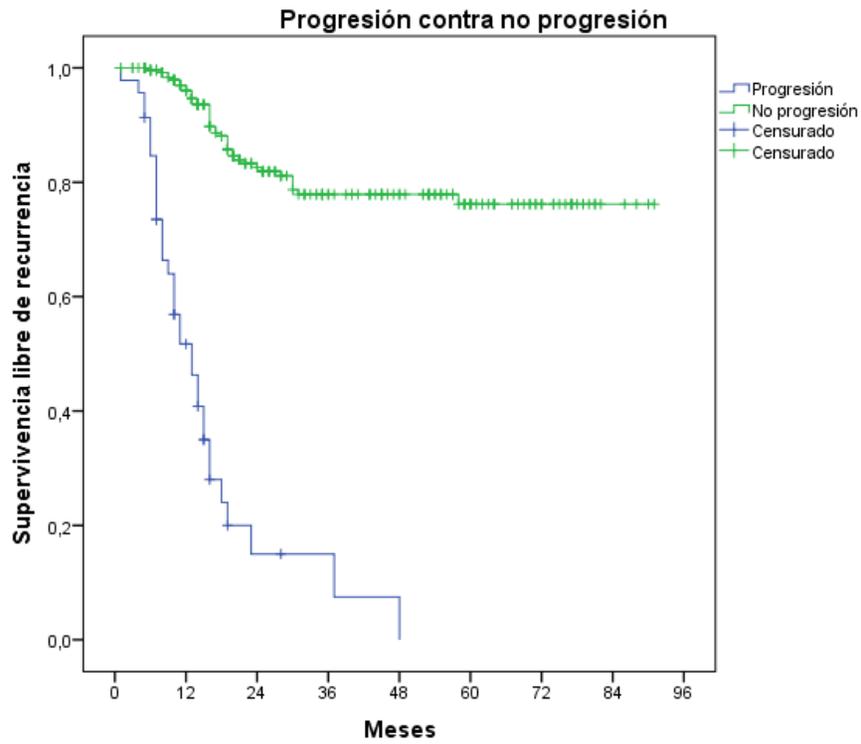
Progresión durante la neoadyuvancia

Durante la quimioterapia neoadyuvante progresaron 46 pacientes en toda la población, que corresponde al 14.9%. En relación a las pacientes que progresaron contra los que no progresaron se encontró supervivencia libre de recurrencia de 16 meses (IC 95% 11.7-20.4) y 74.4 meses (IC 95% 69.8-79) respectivamente, con $p < 0.000000002$. La supervivencia global fue de 34.5 meses (IC 95% 20-48.9) vs 80.4 meses (IC 95% 76.4-84.3) en pacientes con progresión contra no progresión respectivamente, con $p = < 0.000000009$. Los datos se muestran en la tabla 9 y las figuras 10 y 11.

Tabla 9. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto a la progresión durante la neoadyuvancia contra no progresión

	Progresión	No progresión	p
Supervivencia libre de recurrencia	16 meses (IC 95% 11.7-20.4)	74.4 meses (IC 95% 69.8-79)	<0.000000002
Supervivencia global	34.5 meses (IC 95% 20-48.9)	80.4 meses (IC 95% 76.4-84.3)	<0.000000009

Figuras 10 y 11. Supervivencia libre de recurrencia y global respecto a la progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante contra no progresión



Análisis multivariado de Cox

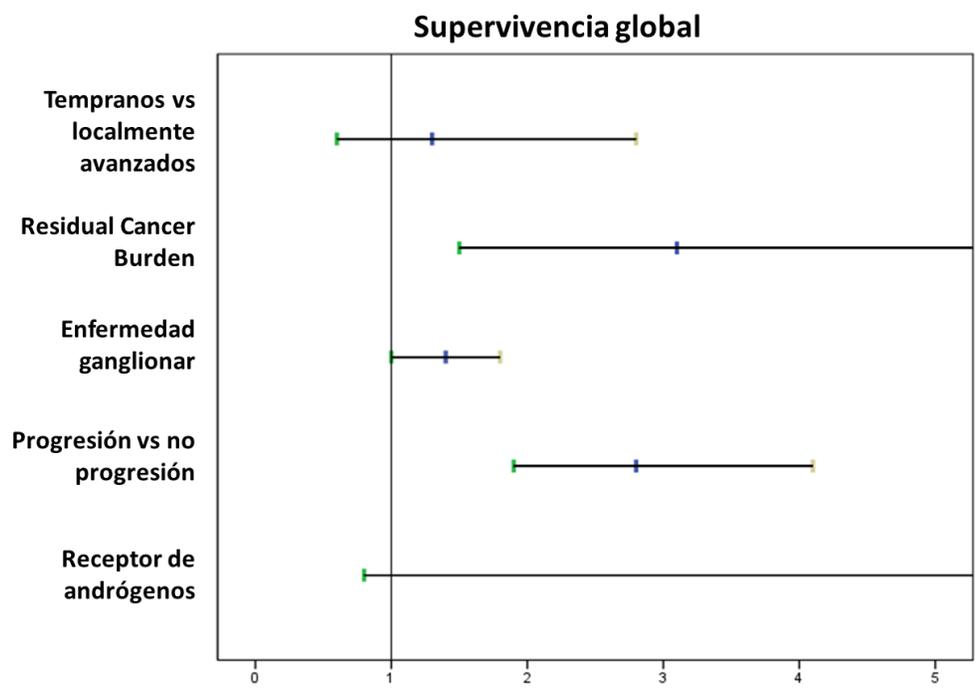
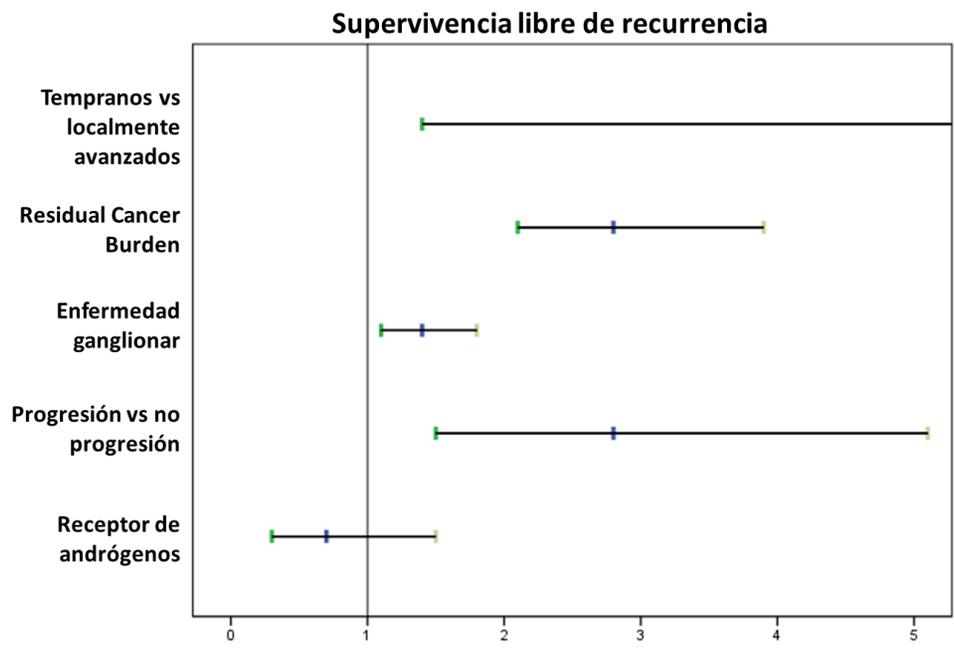
Se analizaron factores pronósticos que influyeron la supervivencia libre de enfermedad; se encontró como significativo a la etapa clínica temprana contra la localmente avanzada OR 5.6 (IC 95% 1.4-22.9, $p=0.016$), Residual Cancer Burden tuvo OR 2.8 (IC 95% 2.1-3.9, $p < 0.00007$), considerando RCB 0 vs el resto, para enfermedad ganglionar OR de 1.4 (IC 95% 1.1-1.8, $p=0.002$) N0 vs N1-3 y para progresión durante la neoadyuvancia vs no progresión OR 2.8 (IC 95% 1.5-5.1, $p=0.001$). La expresión de receptor de andrógenos OR 0.7 (IC 95% 0.3-1.5, $p=0.31$) no mostró tener efecto en la supervivencia libre de recurrencia.

Para supervivencia global se ingresaron las mismas variables clínicas, resultado significativas RCB 0 vs RCB 1-3 OR 2.8 (IC 95% 1.9-4.1, $p < 0.00002$) y progresión durante el tratamiento neoadyuvante vs no progresión OR 3.1 (IC 95% 3.1, $p=0.002$). La expresión de RA vs su ausencia no mostró tener impacto pronóstico en supervivencia global OR 0.7 (IC 95% 0.6-2.8, $p 0.56$). Los resultados se resumen en la tabla 10. En las figuras 12 y 13 se muestra el impacto pronóstico.

Tabla 10. Razones de riesgo para supervivencia libre de recurrencia y global en relación con los desenlaces primario y secundarios

	OR	IC 95%	p
Supervivencia libre de recurrencia			
Tempranos vs localmente avanzados	5.6	1.4-22.9	0.016
RCB-0 vs RCB1-3s	2.8	2.1-3.9	<0.00007
N0 vs N1-3	1.4	1.1-1.8	0.002
Progresión en la neoadyuvancia vs no progresión	2.8	1.5-5.1	0.001
Receptor de andrógenos presente vs ausente	0.7	0.3-1.5	0.31
Supervivencia global			
Tempranos vs localmente avanzados	6.2	0.8-44.7	0.07
RCB-0 vs RCB1-3	2.8	1.9-4.1	<0.00002
N0 vs N1-3	1.4	1.0-1.8	0.33
Progresión en la neoadyuvancia vs no progresión	3.1	1.5-6.9	0.002
Receptor de andrógenos presente vs ausente	1.3	0.6-2.8	0.56

Figuras 12 y 13. Forrest plot. Supervivencia libre de recurrencia y global en relación con los desenlaces primario y secundarios



XIII. DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo nacional que analiza el impacto pronóstico de la expresión del receptor de andrógenos en cáncer de mama triple negativo.

En esta cohorte la prevalencia de la presencia del receptor de andrógenos fue de 14.6%, considerándose positivo cuando su tinción era >1%, fue similar a lo previamente reportado en la literatura, que va desde el 12.7% al 41.1%, considerando que se han empleado diferentes puntos de corte que van desde 1% hasta 10%.¹⁹

En nuestro trabajo, no encontramos diferencias clínicas o estadísticamente diferentes entre el tipo histológico, el grado tumoral, la presencia de invasión linfovascular y perineural ni infiltración linfocitaria entre las pacientes que tuvieron expresión del receptor de andrógenos contra su ausencia en la expresión. Únicamente se encontró diferencia en el nivel de Ki67 ($p=0.05$).

En México, se han realizado otros estudios epidemiológicos, como el estudio realizado en este hospital por Lara-Medina et al²⁰, que incluyó todos los tipos de cáncer de mama de 1998 al 2008, los tumores triples negativos fueron documentados en 469 pacientes, de los cuales las etapas II y III representaban el 84.1% a diferencia de esta cohorte donde estas mismas etapas representaron el 61.4%.

En esta cohorte las etapas clínicas II y III representaron el 61.4%, similar a lo observado en otros países de ingreso bajo o mediano como Brasil, India, Libia y Sudáfrica por mencionar algunos.^{21,22} Este hallazgo contrasta con lo registrado en países de ingreso alto como Suiza y Reino Unido en donde las etapas III representan <10% de los nuevos casos.

El tipo de quimioterapia neoadyuvante utilizada fue antraciclinas-taxanos y platinos casi en la misma proporción. Con estos esquemas, la tasa de respuesta clínica completa fue de 44.3%, similar a la respuesta patológica completa que fue 43.1%. El 14.9% presentó progresión durante la neoadyuvancia, con cambio del esquema en 7.4%. En los estudios de neoadyuvancia, la proporción de pacientes que

prograsa es menor, en el estudio Keynote-522²³ fue el 2.3%, en el BrighTNess²⁴ fue el 2.5% y en el CALGB 40603²⁵ fue 3.5%. Esta diferencia, probablemente pueda deberse a la falta de la intensidad de dosis por retrasos en la aplicación y a la presentación clínica con enfermedad más avanzada.

El 80.2% fue llevada a cirugía (60.5% mastectomía radical y 27.8% cirugía conservadora), esto representa la enfermedad más avanzada y que no siempre se alcanza la respuesta clínica suficiente para realizar una cirugía conservadora. El 12.4% de los pacientes estaba pendiente la cirugía al tiempo del análisis de los datos.

Posterior al tratamiento local, el 26.2% recibió tratamiento adyuvante, el tipo de fármaco más usado fue capecitabina en 90.1%, esto en base al estudio CREATE-X, donde se utilizó este fármaco en pacientes con residual post-neoadyuvancia, mejorando la supervivencia libre de recurrencia en 30% y la global en 41%.²⁶ Por el diseño de nuestro análisis, no podemos identificar el beneficio de capecitabina en la población analizada. No se utilizaron otros tratamientos dado que pocas veces se cuenta con el resultado del BRCA cuando se decide iniciar la adyuvancia, además de que el olaparib no está disponible en este hospital para todas las pacientes.

Respecto al desenlace primario no se demostró que exista diferencia estadísticamente significativa entre la expresión del receptor de andrógenos y la supervivencia libre de progresión y global, a diferencia de lo reportado en otras series donde se asocia a menor posibilidad de recurrencia y muerte, con menores tasas de respuesta completa¹⁰⁻¹⁸, que tampoco se observó en este estudio.

Se realizó análisis de otros factores, incluyendo las etapas tempranas contra localmente avanzados, el Residual Cancer Burden, progresión durante la neoadyuvancia contra no progresión y la enfermedad ganglionar. De estos se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación a la supervivencia libre de enfermedad con los 4 factores; con mayor riesgo con las etapas tempranas contra localmente avanzados, sin embargo, con un intervalo de confianza muy amplio, seguido del Residual Cancer Burden, progresión durante la neoadyuvancia contra no progresión y de la enfermedad ganglionar. En relación a la supervivencia

global, únicamente se observó diferencia significativa con la enfermedad ganglionar y progresión durante la neoadyuvancia contra no progresión.

Las fortalezas de este estudio son, que en comparación con otras cohortes que han estudiado al receptor de andrógenos en cáncer de mama triple negativo, se incluyeron al menos del doble de los pacientes de dichos estudios, la segunda es que se analizaron otros factores pronósticos ya conocidos como la presencia de enfermedad residual posterior a la quimioterapia neoadyuvante. Las limitaciones son que fue un estudio retrospectivo, el receptor de andrógenos no se determinó en todas las pacientes con cáncer localmente avanzado, el tiempo de seguimiento es corto, y por lo tanto ocurrieron pocos eventos de recurrencia y muerte.

XIV. CONCLUSIONES

En este estudio no encontramos que la expresión de receptor de andrógenos estuviera asociada con un comportamiento clínico diferente, así como tampoco con mejor pronóstico, evaluado por la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global. Encontramos que en general los tumores triple negativo tienen mal pronóstico, hecho que puede estar explicado por la alta proporción de pacientes en etapas localmente avanzadas, así como la extensa carga de enfermedad residual y la falta de intensidad del tratamiento con quimioterapia.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
2. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015 Nov;24 Suppl 2:S26-35
3. Wang DY, Jiang Z, Ben-David Y, Woodgett JR, Zacksenhaus E. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. *Sci Rep*. 2019 Dec 13;9(1):19107
4. Anestis, A., Zoi, I., Papavassiliou, A. G., & Karamouzis, M. V. (2020). Androgen Receptor in Breast Cancer-Clinical and Preclinical Research Insights. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(2), 358.
5. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol*. 2011 Jul;24(7):924-31. doi: 10.1038/modpathol.2011.54
6. Hickey TE, Robinson JL, Carroll JS, Tilley WD. Minireview: The androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol*. 2012 Aug;26(8):1252-67. doi: 10.1210/me.2012-1107
7. Zhou X. Roles of androgen receptor in male and female reproduction: lessons from global and cell-specific androgen receptor knockout (ARKO) mice. *J Androl*. 2010 May-Jun;31(3):235-43. doi: 10.2164/jandrol.109.009266
8. Zhou J, Ng S, Adesanya-Famuyiwa O, Anderson K, Bondy CA. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB J*. 2000 Sep;14(12):1725-30. doi: 10.1096/fj.99-0863com
9. Tiefenbacher K, Daxenbichler G. The Role of Androgens in Normal and Malignant Breast Tissue. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(5):325-331. doi: 10.1159/000158055
10. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, Seruga B, Tannock IF, Ocana A, Amir E. Androgen receptor

expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jan;106(1):djt319. doi: 10.1093/jnci/djt319

11. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, Kim SI, Park BW, Lee KS. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1755-62. doi: 10.1093/annonc/mdq678
12. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, Marotti JD, Hankinson SE, Colditz GA, Tamimi RM. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res.* 2011 Apr 1;17(7):1867-74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2021
13. Ravaioli S, Tumedei MM, Foca F, Maltoni R, Rocca A, Massa I, Pietri E, Bravaccini S. Androgen and oestrogen receptors as potential prognostic markers for patients with ductal carcinoma in situ treated with surgery and radiotherapy. *Int J Exp Pathol.* 2017 Oct;98(5):289-295. doi: 10.1111/iep.12253
14. Kraby MR, Valla M, Opdahl S, Haugen OA, Sawicka JE, Engstrøm MJ, Bofin AM. The prognostic value of androgen receptors in breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Nov;172(2):283-296. doi: 10.1007/s10549-018-4904-x
15. Thike AA, Yong-Zheng Chong L, Cheok PY, Li HH, Wai-Cheong Yip G, Huat Bay B, Tse GM, Iqbal J, Tan PH. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer. *Mod Pathol.* 2014 Mar;27(3):352-60. doi: 10.1038/modpathol.2013.145
16. Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, Schwabe M, Roller M, Darb-Esfahani S, Ataseven B, du Bois A, Fissler-Eckhoff A, Gerber B, Kulmer U, Alles JU, Mehta K, Denkert C. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Nov;130(2):477-87. doi: 10.1007/s10549-011-1715-8

17. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, Valero V, Lehmann BD, Pietenpol JA, Hortobagyi GN, Symmans WF, Ueno NT. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1;19(19):5533-40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799
18. Astvatsaturyan K, Yue Y, Walts AE, Bose S. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One*. 2018 Jun 8;13(6):e0197827.
19. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res*. 2014 Jul 16;4(4):353-68
20. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, Villarreal-Garza C, González-Angulo AM, Bargalló E, Aguilar JL, Mohar A, Arrieta Ó. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011 Aug 15;117(16):3658-69
21. Xie N, Xu Y, Zhong Y, Li J, Yao H, Qin T. Clinicopathological Characteristics and Treatment Strategies of Triple-Negative Breast Cancer Patients With a Survival Longer than 5 Years. *Front Oncol*. 2021 Feb 1;10:617593
22. Unger-Saldaña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):465-77
23. Schmid P, Cortes J, Puztai 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):810-821.
24. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, Huober J, Golshan M, von Minckwitz G, Maag D, Sullivan D, Wolmark N, McIntyre K, Ponce Lorenzo JJ, Metzger Filho O, Rastogi P, Symmans WF, Liu X, Geyer CE Jr. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer

(BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):497-509

25. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, Kuzma CS, Pluard TJ, Somlo G, Port ER, Golshan M, Bellon JR, Collyar D, Hahn OM, Carey LA, Hudis CA, Winer EP. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):13-21
26. 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):2147-2159

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Asociación pronóstica entre la expresión del receptor de andrógeno y la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante del Instituto Nacional de cancerología de la Ciudad de México.

Nombre: _____ **Edad:** _____ **Expediente:** _____

Fecha de diagnóstico: __/__/__ **T:**__ **TT:**__ **N:**__ **EC:**__

Histología: Ductal () Lobulillar () **Grado:** G1 / G2 / G3 **Desmoplasia:** Intensa / Moderada / Leve

ILP: Abundante / Moderado / Escaso **ILV:** Sí / No **Ki67:**__ **RA:** Sí / No **Positividad del RA:** __

QT neo: Sí / No **# ciclos:**__ **Respuesta clínica a la QTneo:** RC () RP () EE () PE ()

Tipo: AC-T () ddAC-T () AC-TC () ddAC-TC () CBP GMZ () FAC-TC ()

Cambió QT neo: Sí / No **# ciclos:**__ **Respuesta clínica a la QTneo:** RC () RP () EE () PE ()

Tipo: AC-T () ddAC-T () AC-TC () ddAC-TC () CBP GMZ () FAC-TC ()

Cirugía: Sí / No **Fecha:** __/__/__ **Respuesta patológica:** 0 () I () II () III ()

Tipo: Mastectomía radial modificada () Mastectomía total () Cirugía conservadora

Adyuvancia: Sí / No **Fecha:** __/__/__

Tipo: AC-T () ddAC-T () AC-TC () ddAC-TC () CBP TXL () Capecitabina () TC ()

Radioterapia: Sí / No **Indicación:** Adyuvante () Paliativa () QTRT ()

Recurrencia: Sí / No **Fecha:** __/__/__

1L: Sí / No **# ciclos:**__ **Fecha:** __/__/__

Tipo: Capecitabina () CBP capecitabina () CBP GMZ ()

2L: Sí / No **# ciclos:**__ **Fecha:** __/__/__

Tipo: Capecitabina () CBP capecitabina () CBP GMZ ()

Estado en última consulta: Viva () Muerta () Perdida () **Fecha:** __/__/__

ANEXO 2: TNM de cáncer de mama AJCC 8va edición

T0: Sin evidencia de tumor primario

T1a: Tumor mayor a 1 mm y menor o igual a 5 mm

T1b: Tumor mayor a 5 mm y menor o igual a 10 mm

T1c: Tumor mayor a 10 mm y menor o igual a 20 mm

T2: Tumor mayor a 20 mm y menor o igual a 50 mm

T3: Tumor mayor a 50 mm

T4a: Tumor que se extiende a la pared torácica

T4b: Tumor que tiene ulceración, piel de naranja o nódulos satélite

T4c: T4a y T4b están presentes

T4d: Carcinoma inflamatorio

N1mi: Micrometástasis de 0.2 mm a 2 mm

N1: Metástasis a ganglios axilares niveles I y II, móviles

N2a: Metástasis a ganglios axilares niveles I y II, fijos

N2b: Metástasis a ganglios de la mamaria interna

N3a: Metástasis a ganglios infraclaviculares

N2b: Metástasis a ganglios de la mamaria interna y axilares

N2b: Metástasis a ganglios supraclaviculares

M0: Sin metástasis a distancia

M0: Metástasis a distancia

Etapas clínicas:

IA: T1 N0 M0

IB: T0-1 N1mi M0

IIA: T1 N1 M0, T2 N0 M0

IIB: T2 N1 M0, T3 N0 M0

IIIA: T0-2 N2 M0, T3 N1 M0

IIIB: T4 N0-2 M0

IIIC: T0-4 N3 M0

IV: T0-4 N0-3 M1

ANEXO 3: Residual Cancer Burden

RBC-0: Sin enfermedad residual

RBC-I: Enfermedad residual mínima

RBC-II: Enfermedad residual moderada

RBC-III: Enfermedad residual extensa