

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Quimioterapia e inmunoterapia
neoadyuvante en cáncer de mama triple
negativo**

**Neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy
in triple-negative breast cancer.**

Autora: Lara Calles Alonso

Directores: D^a. Ana de Juan Ferré
D. Carlos López López

Santander, Junio 2025

ÍNDICE

1. Abreviaturas	5
2. Resumen	7
3. Abstract	8
4. Introducción	9
5. Justificación	13
6. Objetivos	14
7. Pacientes y Métodos	15
8. Resultados	19
9. Discusión	25
10. Conclusiones	31
11. Bibliografía	33
12. Agradecimientos	37
13. Anexos y material suplementario	39

1. ABREVIATURAS

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela

CDI: carcinoma ductal infiltrante

CEIm: Comité de Ética de la investigación con medicamentos y productos sanitarios de Cantabria

CI: carcinoma infiltrante

CIS: presencia de componente in situ

CM: cáncer de mama

CMTN: cáncer de mama triple negativo

CTC: *common terminology criteria for adverse events* (NHI)

EAir: efectos adversos relacionados con la inmunidad

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

ILV: invasión linfovascular

IMC: índice de masa corporal

M: metástasis (TNM)

N: *node* (ganglios) (TNM)

RCB: *residual cancer burden* (carga tumoral residual)

RCP: respuesta completa patológica

RE: receptor estrogénico

RP: receptor de progesterona

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

T: tamaño (TNM)

TIL: infiltrado linfocitario tumoral

2. RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa un subtipo agresivo sin expresión de receptores hormonales ni de HER2, hecho que limita las opciones terapéuticas. La quimioterapia ha sido el pilar fundamental del tratamiento sistémico, aunque en los últimos años la inmunoterapia ha emergido como terapia prometedora. Este estudio retrospectivo analiza los resultados en términos de eficacia y tolerabilidad en 19 pacientes diagnosticadas de CMTN localizado o localmente avanzado, tratadas con quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante (pembrolizumab) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 2024 y 2025. Se evalúan las respuestas, las toxicidades y la supervivencia. El 63,2% de los tumores alcanzaron respuesta patológica completa (RCP), comparable a los resultados del ensayo clínico KEYNOTE-522. Las toxicidades más frecuentes fueron hematológicas y gastrointestinales, mayoritariamente de grado leve-moderado, destacando el bajo número de efectos inmunomediados. Con una mediana de seguimiento de 16,4 meses, no se registraron recaídas ni fallecimientos. Estos datos apoyan la seguridad y eficacia de la combinación quimio-inmunoterapia en el abordaje preoperatorio del CMTN, reforzando su implementación clínica en estadios tempranos de alto riesgo.

Palabras clave:

Cáncer de mama triple negativo, inmunoterapia, quimioterapia neoadyuvante, pembrolizumab, respuesta patológica completa.

3. ABSTRACT

Triple-negative breast cancer represents an aggressive subtype lacking expression of hormonal receptors and HER2, limiting therapeutic options. Chemotherapy has been the cornerstone of systemic treatment, although in recent years immunotherapy has emerged as a promising therapy. This retrospective study analyzes the efficacy and tolerability outcomes of 19 patients diagnosed with localized or locally advanced TNBC treated with neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy (pembrolizumab) at the Marqués de Valdecilla University Hospital between 2024 and 2025. Responses, toxicities, and survival were evaluated. A pathological complete response was achieved in 63.2% of patients, comparable to results from the KEYNOTE-522 clinical trial. The most frequent adverse effects were hematological and gastrointestinal, mostly mild to moderate in severity, with a low incidence of immune-related events. After a median follow-up of 16.4 months, no relapses or deaths were reported. These findings support the safety and efficacy of chemo-immunotherapy combinations in the preoperative management of high-risk early-stage TNBC, reinforcing their clinical adoption.

Keywords:

Triple-negative breast cancer, immunotherapy, neoadjuvant chemotherapy, pembrolizumab, pathological complete response

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es actualmente una de las enfermedades neoplásicas más comunes y relevantes a nivel mundial, afectando principalmente a mujeres. En Europa y España, la incidencia de este tipo de cáncer sigue en aumento a pesar de los grandes avances alcanzados en cuanto a diagnóstico y tratamiento. En Europa se estima una incidencia anual de 500.000 mujeres. Según la SEOM (*Sociedad Española de Oncología Médica*), en 2023 el CM constituyó aproximadamente el 30% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres, con aproximadamente 34.000 nuevos diagnósticos registrados a lo largo de ese año (1). Así, la alta prevalencia de esta enfermedad, junto con el envejecimiento poblacional, hace que el CM sea una de las principales causas de mortalidad en mujeres; si bien es cierto que el pronóstico ha mejorado enormemente en los últimos años gracias al diagnóstico precoz y a los avances en el tratamiento. Sin embargo, el CM no solo es relevante por su incidencia, sino también por su impacto emocional, social y económico en las pacientes afectadas y sus familiares.

El diagnóstico definitivo del CM es histopatológico, a partir de una sospecha clínica (tumor palpable) o de una lesión detectada por estudios radiológicos. Las histologías ductal y lobulillar constituyen hasta el 85% de los CM. Otros factores como el grado histológico, la invasión linfovascular (ILV) y el estudio inmunohistoquímico del receptor estrogénico (RE), receptor de progesterona (RP), HER2 y el índice proliferativo Ki-67, entre otros, son imprescindibles. De esta manera, recientemente en la estadificación del CM se integran factores clásicos como el tamaño (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis (M) con las características moleculares mencionadas para precisar mejor el pronóstico y el tratamiento (anexo 1).

Los subtipos intrínsecos fueron definidos en 2008, basándose en el análisis genómico de cientos de tumores de mama. Esta clasificación tiene su correlato proteico basados en la expresión del RE, RP, HER2 y del índice proliferativo. Los principales fenotipos de CM atendiendo a estos criterios son: luminal A, luminal B, HER2 positivo y triple negativo (CMTN) (anexo 2).

El subtipo luminal A constituye el grupo más frecuente (65%), y se caracteriza por la expresión de receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona) y ausencia de sobreexpresión de HER2. Suele ser el tipo más indolente y hormonossensible, lo que hace que tenga un pronóstico favorable y una alta tasa de supervivencia. El subtipo luminal B también presenta receptores hormonales positivos, pero se diferencia del luminal A en una mayor proliferación celular, y en ocasiones, puede ser HER2 positivo. El pronóstico difiere del luminal A, siendo más variable y suele requerir combinación de quimioterapia con la hormonoterapia y en ocasiones, (según la expresión de HER2), tratamiento anti-HER2. El CM HER2 positivo se caracteriza por expresar la proteína HER2 o tener amplificado su gen. Se caracterizan por ser tumores más proliferativos que los lumbinales y aunque la sobreexpresión de HER2 confiere peor pronóstico, su bloqueo con tratamiento dirigidos como los anticuerpos monoclonales, han permitido que su comportamiento pronóstico mejore y se aproxime al de los tumores lumbinales. En último lugar, el fenotipo triple negativo se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores hormonales y de HER2. Constituye el 15

% de los CM, es más frecuente en mujeres jóvenes, de raza afroamericana, en pacientes con antecedentes familiares de CM o portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 (2). Su comportamiento es más agresivo, y las recaídas viscerales son frecuentes por lo que su tratamiento supone además un verdadero reto.

El CMTN es un grupo heterogéneo, con características biológicas, respuestas a quimioterapia y pronósticos diferentes. Así, *Burstein, et al.* (3) distingue hasta 4 tipos: luminal con receptor androgénico (tumores indolentes y sensibles a anti-andrógenos), mesenquimal (sin apenas respuesta a quimioterapia y comportamiento agresivo), *basal-like* inmuno-suprimido (pronóstico intermedio) y *basal-like* inmuno-activo (quimiosensible y de mejor pronóstico).

En términos de supervivencia, las pacientes con CMTN presentan una supervivencia global (SG) de 5 años más baja en comparación con el resto de los subtipos. Según estudios de la ACS (*American Cancer Society*) y la SEOM, la SG a 5 años varía entre un 70 y 80% para estadios localizados, pero empeora sustancialmente en enfermedad metastásica.

El tratamiento estándar de este tumor en estadios localizados incluye cirugía, quimioterapia y, en algunos casos, radioterapia. Dado que el CMTN no presenta receptores hormonales ni HER2 que puedan emplearse para terapias específicas, la quimioterapia ha sido la única terapia sistémica aprobada hasta hace poco, y la piedra angular de su tratamiento. Regímenes basados en antraciclinas, taxanos y más recientemente, platinos, son el estándar del tratamiento en enfermedad localizada y localmente avanzada (4-6). Habitualmente, la quimioterapia se utiliza de forma preoperatoria o neoadyuvante. Según la respuesta patológica alcanzada tras la cirugía, se planifica el tratamiento complementario o adyuvante, sabiendo que la RCP se considera un indicador de mejor SG. Si se alcanza una RCP, no se requiere más tratamiento sistémico. En cambio, si queda enfermedad residual, se pueden proseguir con más quimioterapia (capecitabina), con inhibidores de PARP (olaparib) si hay mutaciones en BRCA1/2 o con inmunoterapia como pembrolizumab.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal frente PD-1 que regula la respuesta inmune al enviar señales inhibitorias a las células T cuando se une a sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Esta interacción contribuye al agotamiento de las células T, permitiendo que las células tumorales escapen a la inmunidad antitumoral. Inhibir PD-1 es una estrategia clave en la inmunoterapia contra el cáncer. Pembrolizumab ha sido ampliamente investigado y aprobado en varios tipos de cáncer, incluido el CM (7, 8). La utilidad de PD-L1 como posible biomarcador para la indicación de inmunoterapia ha sido contradictoria. Así, por ejemplo, en CMTN avanzado, se requiere la determinación de este biomarcador y su positividad es imprescindible para su prescripción, ya que existe más beneficio de la inmunoterapia en los tumores que expresan PD-L1. En cambio, en enfermedad localizada (estadios II y III) no se ha visto esta correlación (9).

La inmunoterapia ha demostrado incrementar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) e incluso la SG en varios tumores, sin embargo, su uso conlleva ciertos efectos secundarios conocidos como efectos adversos relacionados con la inmunidad (EAir). Los principales EAir incluyen colitis,

hepatitis, dermatitis y endocrinopatías, como hipofisitis y disfunción tiroidea, entre otros.

El estudio *KEYNOTE-522*, evalúa si el uso de pembrolizumab y quimioterapia de forma neoadyuvante incrementa las RCP y mejora la SLE en pacientes con CMTN y estadios II y III (independientemente de la expresión de PD-L1). Es un ensayo fase III randomizado, doble ciego, que incluye 1174 pacientes y los aleatoriza 2:1 a recibir quimioterapia neoadyuvante con 4 ciclos con carboplatino y paclitaxel y secuencialmente otros 4 ciclos con epirrubicina y ciclofosfamida junto con pembrolizumab (200 mg trisemanal) o al mismo esquema de quimioterapia y placebo. Tras el tratamiento preoperatorio las pacientes son intervenidas y se evalúa como objetivo primario las respuestas patológicas y la SLE. En este estudio, la tasa de RCP es del 64.8% en el grupo de quimioterapia y pembrolizumab y del 51.2% en el grupo de quimioterapia y placebo. Con una mediana de seguimiento de 15.5 meses, 7,4% (58 de 784) de las pacientes del grupo experimental habían progresado frente al 11,8% (46 de 390) del grupo placebo. El porcentaje de efectos adversos de grado 3 o mayor observados en el estudio *KEYNOTE-522* fue del 78.0% en el grupo tratado con Pembrolizumab en comparación con un 73.0% en el grupo placebo (5, 10, 11).

5. JUSTIFICACIÓN

El CMTN y enfermedad localizada requiere tratamiento preoperatorio con quimioterapia en la gran mayoría de las ocasiones. Recientemente, se ha demostrado que la adición de inmunoterapia al tratamiento neoadyuvante incrementa la tasa de respuestas completas patológicas, sobre todo en tumores con infiltración linfocitaria, aumentando también la supervivencia. Por ello, se propone revisar la tasa de respuestas y las toxicidades asociadas con este régimen y la supervivencia en las pacientes tratadas con esta combinación implementada en los últimos años en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Además, se correlacionarán nuestros resultados con los estudios más relevantes con quimio-inmunoterapia neoadyuvante en CM (en especial usando como referencia el estudio *KEYNOTE-522*).

6. OBJETIVOS

Los objetivos primarios del estudio analizados es este estudio son:

- 1) Describir las características de las pacientes y de los tumores de las pacientes con CM localizado y localmente avanzado con fenotipo triple negativo tratadas con quimio e inmunoterapia neoadyuvante en el HUMV.
- 2) Analizar la tasa de respuestas completas patológicas (RCP) y detallar las principales toxicidades, prestando especial atención a los efectos secundarios inmunomediados.
- 3) Comparar estos resultados con los descritos en los principales estudios randomizados publicados (especialmente el ensayo *KEYNOTE-522*).

Como objetivos secundarios se analizará la SLE y SG y se correlacionará con las RCP.

7. PACIENTES Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

Se realiza un estudio observacional no intervencionista retrospectivo de pacientes diagnosticadas de CM localizado o localmente avanzado con fenotipo triple negativo tratadas con quimioterapia y pembrolizumab neoadyuvante en HUMV desde el 1 de enero de 2024 hasta el 11 de mayo de 2025.

7.2. Criterios de inclusión y de exclusión

Se solicitó al servicio de Farmacia de HUMV un listado de pacientes con CM que habían recibido inmunoterapia.

Criterios de inclusión:

- mujeres mayores de 18 años
- diagnosticadas de CM localizado o localmente en HUMV
- tratadas con un régimen de quimio e inmunoterapia neoadyuvante.

Criterios de exclusión:

- pacientes que hayan recibido la inmunoterapia en el contexto de enfermedad avanzada

7.3. Variables seleccionadas

Se han recogido variables relacionadas con la paciente, con el tumor y con el tratamiento.

Las variables relacionadas con la paciente:

- fecha de nacimiento
- edad al diagnóstico
- peso, talla e índice de masa corporal (IMC)
- ECOG
- antecedentes familiares, incluyendo factores de riesgo cardiovascular (HTA, fumadora, dislipemia y diabetes mellitus) y antecedentes neoplásicos
- antecedentes personales
- mutación BRCA1/2 y otras mutaciones incluidas en el panel genético del HUMV
- Síntoma al debut: tumoración o asintomática (programa de cribado)

Las variables relacionadas con el tumor:

- fecha de diagnóstico
- tamaño al debut (cm por imagen) y en la pieza quirúrgica
- etapa al diagnóstico
- tipo histológico
- grado de diferenciación
- RE, RP, HER2, Ki-67
- presencia de componente in situ (CIS) en biopsia preoperatoria y en pieza quirúrgica

- ILV
- Infiltrado linfocitario tumoral (TIL) en biopsia y en pieza quirúrgica
- número de ganglios extirpados y número de ganglios afectados,

Y variables relacionadas con el tratamiento y la respuesta:

- tipo y fecha de cirugía
- reconstrucción mamaria
- fecha de inicio y fin de quimioterapia e inmunoterapia
- tipo de quimioterapia y número de ciclos
- respuesta radiológica según criterios RECIST
- respuesta patológica según RCB (*Residual Cancer Burden*) y según Miller & Payne (anexo 3)
- toxicidades: inmunomediadas (dermatitis, mucositis, endocrinopatías), hematológicas (anemia, plaquetopenia y neutropenia), no hematológicas (astenia, náuseas/vómitos/diarrea, alopecia, neurotoxicidad...)
- reducción, interrupción, discontinuación dosis
- recaída y fecha de recaída
- exitus y fecha de exitus.

7.4. Consideraciones técnicas

- Diagnóstico

El diagnóstico patológico se basa en los criterios morfológicos y técnicas de inmunohistoquímicas recomendadas por las guías y a criterio del patólogo: RE, RP, HER2, Ki-67. (12, 13) Los fenotipos tumorales se determinan atendiendo a los criterios clínico-moleculares (anexo 2). No se realiza determinación del biomarcador PD-L1.

La secuenciación de BRCA 1 y 2 germinal se solicita atendiendo a la edad de la paciente, a los antecedentes familiares, y a la histología, por sus implicaciones pronósticas, terapéuticas y heredo-familiares. Además, se realizan panel de otros genes relacionados con riesgo de síndromes hereditarios a criterio del facultativo responsable.

- Evaluación respuesta

La evaluación de la respuesta se realiza desde el punto de vista clínico, radiológico y patológico.

La respuesta clínica y radiológica se evalúa atendiendo a criterios RECIST 1.1 según se describe por *Eisenhauer, et al.* (14):

- Respuesta completa → no se palpa tumoración en la mama ni en la axila
- Respuesta parcial → disminución del 30% del diámetro mayor tumoral
- Estabilidad → sin datos de respuesta ni de progresión
- Progresión → incremento del 20% en el diámetro mayor de la tumoración

Se considera respuesta completa patológica (RCP) la ausencia de tumor infiltrante en mama y axila y permite el CIS (ypT0/is ypN0), que equivale al RCB

0, ya que es una de las más recomendadas a nivel internacional. La respuesta patológica se evalúa teniendo en cuenta dos sistemas de evaluación:

- RCB (*Residual Cancer Burden*, o carga tumoral residual). Se trata de un método cuantitativo de evaluación de la respuesta tumoral considerando ciertas características de la enfermedad residual como:
 - Diámetro tumoral residual
 - Densidad celular del carcinoma infiltrante
 - Diámetro mayor de las metástasis ganglionares
 - Número de ganglios linfáticos con tumor

Con estos factores y gracias a una fórmula matemática accesible en la web:

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3> se obtiene un valor que reproduce numéricamente la carga tumoral residual, y que tiene repercusión a largo plazo.

- Miller & Payne: considera el cambio en la densidad celular en la pieza quirúrgica, en relación con la observada en la biopsia diagnóstica. La evaluación de la respuesta a nivel ganglionar se analiza aparte y aceptan la persistencia de carcinoma in situ en la definición de RCP (anexo 3).

- Consideraciones del tratamiento local y sistémico

Las indicaciones de todos los tratamientos se han consensuado en el comité multidisciplinar.

Se han practicado cirugía conservadora o mastectomía, así como biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) o linfadenectomía según las características del tumor, la respuesta obtenida y las preferencias de la paciente. De la misma forma, la reconstrucción mamaria o la cirugía profiláctica (mamaria y/u ovárica) se decidían en el comité y consensuaban con la propia paciente.

Se han utilizado dos esquemas de quimioterapia neoadyuvante en combinación con Pembrolizumab con duración aproximada de 24 semanas:

- Cuatro ciclos con adriamicina, ciclofosfamida y pembrolizumab en régimen trisemanal y secuencialmente carboplatino paclitaxel y pembrolizumab (esquema 1).
- Cuatro ciclos con carboplatino, nab-paclitaxel y pembrolizumab seguido de otros 4 ciclos con adriamicina, ciclofosfamida y pembrolizumab en esquema trisemanal (esquema 2).

Las indicaciones de radioterapia postoperatoria han seguido los estándares reflejados en las principales guías nacionales e internacionales.

Las toxicidades se han graduado atendiendo a la severidad y la afectación de los diferentes órganos o sistemas según los criterios comunes de toxicidad del NCI (CTC) v6.0.

7.5. Consideraciones estadísticas

Dada la naturaleza retrospectiva del trabajo no existe una estimación inicial del número de casos a analizar.

La recogida de datos se realizó mediante la cumplimentación de las variables seleccionadas. La recogida de datos se ejecutó en una sola entrada a través de aplicación informática del Servicio Cántabro de Salud (*visor Altamira*), acceso previamente autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y productos sanitarios de Cantabria (CEIm) (Trabajo de Fin de Grado (2025.138) (anexo 4). El almacenamiento de datos y el análisis estadístico se llevó a cabo con datos anonimizados y con el programa informático *SPSS Statistics 24*.

La SLE se define como el intervalo de tiempo desde el diagnóstico histológico hasta la fecha de primera recaída, muerte o último seguimiento. La SG se define como el intervalo de tiempo desde el diagnóstico histológico y la muerte o último seguimiento. Las tasas de supervivencia se calculan utilizando el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las curvas de supervivencia con la prueba del log Rank.

7.6. Compromisos

No se ha incluido en ningún caso información que permita conocer la identidad de las pacientes incluidas en el estudio. La realización del estudio no ha supuesto ningún riesgo en la integridad clínica de los pacientes y tampoco cambio alguno en la asistencia médica puesto que son pacientes que ya han sido tratadas. Siguiendo la Ley de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Personales y garantía de los derechos digitales); no se ha solicitado el consentimiento de las pacientes ni de sus familiares para la consulta de las historias clínicas.

8. RESULTADOS

El servicio de Farmacia del HUMV facilita un listado con 54 pacientes con CM que han recibido pembrolizumab. Al excluir los casos repetidos (n= 34) y las pacientes que reciben la inmunoterapia en fases avanzadas (n=1), finalmente cumplen todos los criterios de inclusión una cohorte de 19 pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

La edad media de las pacientes analizadas es de 49 años (28-72 años). De ellas, 13 (68.4%) son premenopáusicas al momento del diagnóstico y 6 (31.6%) posmenopáusicas. Todas las pacientes tienen ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 en el momento diagnóstico (n= 19). Se recogen los antecedentes familiares oncológicos y los antecedentes personales de riesgo cardiovascular (FRCV), así como las mutaciones en línea germinal BRCA1/2 y otras mutaciones incluidas en el panel de síndromes hereditarios y se reflejan los resultados en la **tabla 1**.

	Global (N= 19) N, %
Edad al diagnóstico (media, rango)	49 (28-72)
IMC (kg/m²) (mediana, rango)	28 (16.65-39.56)
Estado menopáusico	
Premenopausia	13 (68.4)
Posmenopausia	6 (31.6)
ECOG*	
0	100 (100.0)
1-5	0 (00.0)
Antecedentes Familiares	
Neoplasias genito-urinarias	3 (15.8)
Neoplasias Digestivas	5 (26.3)
Neoplasias mamarias y ginecológicas	5 (26.3)
Neoplasia hematológica	1 (5.3)
Neoplasia de origen desconocido	1 (5.3)
Antecedentes Personales	
HTA	5 (26.3)
Dislipemia	2 (10.5)
Diabetes Mellitus	1 (5.3)
Fumadora	6 (31.6)
Obesidad (IMC>30)	7 (36.8)
Mutación germinal BRCA1/2	4 (21.1)
Otras mutaciones**	2 (10.5)

Tabla 1. Características de las pacientes. **Una portadora de la mutación MSH2 siendo diagnosticada de Síndrome de Lynch; otra paciente una variante de significado incierto en CHEK2.

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES

La **tabla 2**, describe las características de los tumores: histología, grado, presencia de CIS, tamaño en las pruebas radiológicas, afectación ganglionar y estadificación y la expresión de proteína HER2.

Un 47.4% de las pacientes (n=9) se diagnosticaron en el programa detección precoz y un 52.6% (1n=10) se notaron una tumoración por autopalpación.

	Global (N= 19) N, %
Tipo histológico	
Carcinoma ductal infiltrante (CDI)	13 (68.4)
Carcinoma infiltrante (CI)	6 (31.6)
Grado de Diferenciación	
G1	0 (0.0)
G2	5 (26.3)
G3	14 (73.7)
Componente In Situ (CIS)	5 (26.3)
Tamaño en prueba de imagen – (mediana en mm, rango)	27.5 (9-60)
Estadio	
Estadio II	5 (26.3)
Estadio III	14 (73.7)
Afectación ganglionar (N)	
N1-3	7 (36.9)
N0	12 (63.1)
HER2 status	
0-1	17 (89.5)
2+	2 (10.5)

Tabla 2. Características de los tumores. *Estadios de la AJCC (American Joint Comitee of Cancer).

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO, RESPUESTAS Y TOXICIDADES

- Tratamiento

En relación con la quimioterapia e inmunoterapia, el 78.9% de las pacientes (n=15) recibieron el esquema 1 y 21.1% de las pacientes (n=4) fueron tratadas con un esquema 2. El número de ciclos administrados varió entre 4+3 en el 68.4% de los casos (n=13) y 4+4 en el 31.6% (n=6). El 100% de las pacientes (n=19) recibieron el tratamiento con carboplatino cada tres semanas.

El tratamiento quirúrgico incluyó tumorectomía en el 68.4% de las pacientes (N=13), mientras que el 10.5% (n=2) fueron sometidas a mastectomía simple.

Además, se realizó mastectomía bilateral en un 10.5% (n=2) y mastectomía bilateral con doble anexectomía en un 10.5% (n=2). El 31.6% de las pacientes (n=6) se trataron con reconstrucción protésica. Para la cirugía ganglionar, se llevó a cabo BSGC en el 73.7% de los casos (n=14), muestreo ganglionar en el 10.5% (n=2) y se realizó linfadenectomía reglada en el 15.8% (n=3).

Un total de 14 pacientes (73.6%) recibieron radioterapia postcirugía.

- Respuestas

En relación con la respuesta radiológica preoperatoria, un 63.2% de las pacientes (n=12) alcanzaron una respuesta completa por resonancia mamaria, un 26.3% (n=5) mostraron una respuesta parcial y en un 10.5% de los casos (n=2) estabilidad. No se registró progresión tumoral en ninguna paciente. En la **tabla 3**, se describen las respuestas patológicas según el RCB y por la clasificación de Miller & Payne. Globalmente un 63.2% (12 pacientes) alcanzaron una RCP.

- Toxicidades

Las principales toxicidades se reflejan en la tabla 3. En relación con las toxicidades inmunomediadas se registró un caso de hipotiroidismo autoinmune (5.3%). Entre las toxicidades hematológicas, la anemia apareció en un 57.9% de los casos (n=11) en grado I-II y un 15.8% (n=3) en grado III-IV. La neutropenia se presentó en un 21.1% (n=4) en grado I-II y en un 31.6% (n=6) en grado III-IV, incluyéndose en el grado IV una paciente (5.3%) que desarrolló un cuadro de fiebre neutropénica durante el seguimiento. La plaquetopenia fue observada en el 42.1% (n=8) en grado I-II y en el 21.0% (n=4) en grado III-IV. Entre las toxicidades no hematológicas, la astenia se reportó en el 73.6% (n=14) en grado I-II y en el 5.3% (n=1) en grado III-IV. Náuseas, vómitos o diarrea fueron registrados en el 52.6% (10 pacientes) en grado I-II y en el 15.8% (n=3) en grado III-IV. La alopecia afectó al 68.5% de las pacientes (n=13). Se documentaron además casos de neurotoxicidad (10.6%), mucositis (grado I-II: 26.4%, grado III-IV: 10,5%) y mialgias (grado I-II: 10.5%, grado III-IV: 10,5%).

No hubo discontinuaciones del tratamiento. En una paciente (5.3%) se disminuyó la dosis del último ciclo de quimioterapia con el esquema 1 de tratamiento por fiebre neutropénica.

RESPUESTAS	Global (N= 19)
Respuesta patológica (RCB) (n, %)	
0	12 (63.2)
I	2 (10.5)
II	4 (21.1)
III	0 (0.0)
Respuesta patológica (Miller & Payne) (n, %)	
1-2	0 (0.0)
3	3 (15.8)
4	3 (15.8)
5	13 (68.4)
Respuesta ganglionar** (n, %)	
A (Completa)	15 (78.9)
B (Parcial)	2 (10.5)
C (Enfermedad Estable)	2 (10.5)
TOXICIDADES INMUNOMEDIADAS (n, %)	
Endocrinopatías (hipotiroidismo autoinmune)	1 (5.3)
TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS (n, %)	
Anemia	
Grado I-II	11 (57.9)
Grado III-IV	3 (15.8)
Neutropenia	
Grado I-II	4 (21.1)
Grado III-IV	6 (31.6)
Plaquetopenia	
Grado I-II	8 (42.1)
Grado III-IV	4 (21.0)
TOXICIDADES NO HEMATOLÓGICAS (n, %)	
Astenia	
Grado I-II	14 (73.6)
Grado III-IV	1 (5.3)
Naúseas/vómitos/diarrea	
Grado I-II	10 (52.6)
Grado III-IV	3 (15.8)
Mialgias	
Grado I-II	2 (10.5)
Grado III-IV	2 (10.5)
Alopecia	
Grado I-II	13 (68.5)
Grado III-IV	0 (0.0)
Neurotoxicidad	
Grado I-II	2 (10.6)
Grado III-IV	0 (0.0)
Mucositis	
Grado I-II	5 (26.4)
Grado III-IV	2 (10.5)

Tabla 3. Evaluación de respuestas según RCP y Miller&Payne y toxicidades.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

Con una mediana de seguimiento de 14 meses, no se han objetivado recaídas ni fallecimientos.

9. DISCUSIÓN

CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

El CMTN tiende a diagnosticarse a una edad más temprana en comparación con otros subtipos de CM. Estudios como la revisión realizada por Won, et al. (15), indican que la mayoría de las pacientes con CMTN tenían una edad media de 45 años al momento del diagnóstico. Además, este subtipo es más frecuente en mujeres menores de 40 años, especialmente entre aquellas de ascendencia afroamericana, hispana o con mutaciones en el gen BRCA1. Así, en el CMTN no se considera que la menopausia sea estrictamente un factor de riesgo directo, a diferencia del CM con receptores hormonales positivos (luminal A y luminal B), donde la menopausia tardía aumenta el riesgo debido a una mayor exposición a estrógenos. Sin embargo, estudios como el realizado por Park et. al. sugieren un efecto protector relativo una cohorte de 2.542 pacientes posmenopáusicas con CMTN no metastásico tratadas entre 2008 y 2020 (16). Además, este estudio (16) sugiere un perfil clínico distinto y mejor pronóstico en pacientes con CMTN HER2-low, en comparación con aquellas con HER2-0, especialmente en mujeres posmenopáusicas, estableciendo una relación entre ambos factores. En nuestra serie, se obtuvo una edad media al diagnóstico de 49 años (con un rango entre 28 y 72 años), muy en la línea con lo publicado, de las cuales el 68.4% se encontraban en estado premenopáusico y el 31.6% en posmenopausia.

Por otro lado, sí que está estudiada la relación entre la obesidad en mujeres premenopáusicas y el aumento de incidencia de CMTN, probablemente atribuido a la inflamación crónica y la prevalencia de resistencia a la insulina. En mujeres posmenopáusicas, la obesidad también puede aumentar el riesgo, pero este efecto es más evidente en otros subtipos de CM como los luminales. Lee, et al (17) destacan que la obesidad influye en el CMTN a través de la alteración del sistema inmunológico, promoviendo un microambiente tumoral inmunosupresor, la fibrosis del tejido mamario que facilita la invasión tumoral y la inducción de senescencia celular, que libera factores inflamatorios y de crecimiento. Estos mecanismos no solo aumentan el riesgo de desarrollar CMTN, sino que también agravan su progresión y agresividad. Concretamente, en nuestra serie un 36,8% de las pacientes tenían un IMC >30 (n=7).

No es tan evidente la relación con otros FRCV, tales como HTA, dislipemia, DM o el hábito tabáquico según el trabajo de Kumar et. al. (18), y presente en más de un 70% de las pacientes en nuestra revisión.

En cuanto a los antecedentes familiares, cabe destacar que el 15.8% (3 pacientes) presentaban antecedentes de neoplasia de próstata en la familia, el 26.3% (5 pacientes) de neoplasia digestiva y también el 26.3% de CM o ginecológico. Según un estudio de Li et. al. (19), las mutaciones en BRCA1/2 representan alrededor del 25% de los casos hereditarios de CM y aumentan el riesgo de cáncer de próstata en hombres portadores. También se asocian con un mayor riesgo de cáncer de páncreas y otros cánceres digestivos.

En 4 pacientes (21.1%) se describe mutación germinal en BRCA1/2, hecho reconocido en CMTN. Hasta el 60% de pacientes portadoras de esta mutación desarrollarán un cáncer de mama BRCA1/2 a lo largo de su vida, frente al 13%

de aquellas no portadoras. Este hallazgo se asocia además con una mayor incidencia de tumores secundarios relacionados, implicaciones significativas a nivel familiar y una respuesta diferencial a la quimioterapia, especialmente a los agentes alquilantes, según *Arun, et al.* (20). Además, se identificaron una paciente portadora de MSH2 (diagnosticada de Síndrome de Lynch) y otra paciente portadora de una variante de significado incierto CHEK2. Aunque algunos estudios han sugerido una posible asociación entre el síndrome de Lynch y un mayor riesgo de ciertos tipos de CM, la evidencia en CMTN es limitada en la actualidad (21).

En la **tabla 4** se establece una comparación de las características de las pacientes y de los tumores de nuestra serie respecto al estudio *KEYNOTE-522*. Cabe mencionar la similitud de las pacientes en cuanto a edad y ECOG. En nuestra serie todas las pacientes están asintomáticas (ECOG 0).

<i>Característica</i>	Serie HUMV (N=19)	KEYNOTE-522 (N=784)
Edad		
Mediana (rango) – años	49 (28-72)	49 (22-80)
< 65 años – no. (%)	17 (89.4%)	701 (89.4)
Estado menopáusico		
Premenopausia	13 (68.4)	438 (55.9)
Postmenopausia	6 (31.6)	345 (44.0)
ECOG*		
0	100 (100.0)	678 (86.5)
1	0 (00.0)	106 (13.5)
Administración de carboplatino – no. (%)		
Cada 3 semanas	19 (100.0)	335 (42.7)
Cada semana	0 (0.0)	449 (57.3)
Clasificación primaria del tumor (T) – no. (%)		
T1 – T2	3 (15.7)	580 (74.0)
T3 – T4	16 (84.2)	204 (26.0)
Afectación ganglionar (N) – no. (%)		
N1 o > (+)	7 (36.9)	405 (51.7)
N0	12 (63.1)	379 (48.3)
Estadio de enfermedad – no. (%)*		
Estadio II	5 (26.3)	590 (75.3)
Estadio III	14 (73.7)	194 (24.7)
HER2 status – no. (%)		
0-1	17 (89.5)	595 (75.9)
2+	2 (10.5)	188 (24.0)

Tabla 4. Características de las pacientes y tumores y comparativa con el estudio *KEYNOTE-522*. *Rango de 0-5 para la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), indicando 0 no sintomatología y 5 gran discapacidad. *Estadios del I-IV de la AJCC (American Joint Committee of Cancer). Se tienen en cuenta solo el estadio II y III ya que el 100% de las pacientes de ambos estudios pertenecen únicamente a estas dos categorías (siendo el I no recogido en ninguna paciente y el IV metastásico, excluido del estudio).

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES

En relación con los datos anatomo-patológicos de nuestra serie observamos que la histología y el grado son los que habitualmente se describen en este fenotipo. El CDI representó el 68.4% de los tumores, coincidiendo con la histología más común en CMTN, tal y como sostiene el artículo de *Borri, et al* (22) Por otro lado, el carcinoma metaplásico constituyó el 31.6% de los casos, lo que también es característico de este fenotipo.

Respecto al grado de diferenciación, ninguno de los tumores fue clasificado como grado 1 (G1). El grado 2 (G2) se identificó en el 26.3% de los casos, mientras que el grado 3 (G3) se observó en el 73.7%. Estos hallazgos son coherentes con lo que se describe en la literatura de *Borri, et al* (22), ya que en el CMTN la presencia de tumores desdiferenciados es alta.

La detección de CIS en la biopsia preoperatoria es de un 26.3% de los casos es también concordante con la literatura: es más frecuente a mayor estadio en el diagnóstico y también en el subtipo histológico ductal. Por otro lado, la clásica forma de detección del CMTN es la autopalpación de un nódulo (motivo de consulta en la mayoría de nuestras pacientes, en el 52.6%); esto se debe fundamentalmente a que el CMTN es más común en mujeres jóvenes (>50 años), las cuales no participan en el *Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama* hasta los 50 años. Además, debido a la agresividad y la rápida proliferación de los tumores triple negativos, en la mujer postmenopausica, la detección de una tumoración como cáncer de intervalo, no es infrecuente ya que su crecimiento puede ser más veloz que la detección mamográfica cada dos años estipulada por el programa (23).

En la **tabla 4** se recoge la estadificación de las pacientes y se compara el tamaño y la afectación ganglionar al debut con la forma de presentación en el estudio KEYNOTE-522.

En nuestra serie hay un mayor porcentaje de tumores T3-4 (84,2%) y en cambio una menor proporción de afectación ganglionar (36,9%) en relación con el estudio KEYNOTE-522 (un 28% de T3-T4 y un 51,5% de tumores N1). En nuestro estudio, un 73,7% debutaron en estadio III al diagnóstico en contraposición al 24.7 en el estudio KEYNOTE-522. Esto podría justificarse en relación con el mayor tamaño tumoral ya referido en nuestra serie.

Los resultados de la expresión de HER2 no son muy dispares respecto a la serie comparativa: en nuestra serie resultó positivo una cruz en un 10.5% respecto al 24% en el KEYNOTE-522.

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO, RESPUESTAS Y TOXICIDADES

- Tratamiento

En comparación con los datos de la literatura actual *Korde, L. A., et al.* sugieren que la mastectomía es el tratamiento quirúrgico más común para el CMTN no metastásico, en nuestra serie de pacientes se observa que la tumorectomía fue la técnica quirúrgica más realizada (73.7%). La mastectomía simple también se practicó en un 15.8% y la mastectomía bilateral en un 10.5%, siendo estas

proporciones algo menores a las esperadas como ya se ha mencionado. Esto puede deberse a la inclusión de tumores más pequeños que los reflejados en otras series (24).

En cuanto a la cirugía ganglionar, la BSGC fue la más común, realizada en el 68.4% de los casos, mientras que un porcentaje menor, 5.3% fue sometido a muestreo ganglionar, y el 26.3% a linfadenectomía reglada, lo cual también refleja las prácticas estándar para el manejo de ganglios linfáticos en CMTN. La reconstrucción protésica se llevó a cabo en el 21.1% de ellas (n=4).

Un total de 15 pacientes (78.9%) recibieron el esquema 1 de tratamiento, mientras 4 de ellas (21.2%) fueron tratadas con el esquema 2. Posteriormente a la intervención quirúrgica, en aquellas pacientes que cumplieron criterios de radioterapia (CIS, N +, >4cm o cirugía conservadora), fueron radiadas (n=12).

- Respuestas

Según los datos recogidos en el estudio *KEYNOTE-522*, el tratamiento con Pembrolizumab y quimioterapia mostró una tasa de RCP del 64.8% (RCB-0), prácticamente la misma obtenida en nuestra serie (RCB-0 63.2%), confirmando el efecto sinérgico de la inmunoterapia y la quimioterapia en el incremento de RCP. Este hecho es muy relevante, ya que, en el fenotipo triple negativo, tal y como se comunica en varios trabajos, incluyendo metanálisis (25), alcanzar RCP es un factor predictor de mejor supervivencia. En ambos estudios se ha considerado RCP tanto en el tumor primario como en la axila, permitiendo la presencia de CIS.

En cuanto a los RCB-I, el estudio *KEYNOTE-522* informó un 14.7% en este grupo, mientras que en nuestra serie fueron un 10.5% las pacientes clasificadas con RCB-I, lo que muestra que en nuestra serie un porcentaje más bajo de pacientes tuvo una carga residual de enfermedad mínima después del tratamiento. Respecto a la clasificación de RCB-II, en nuestra serie el 21.1% de las pacientes fueron clasificadas con este resultado, mientras que en el *KEYNOTE-522* solo el 9.3% mostró un RCB-III.

Evento	Serie HUMV (N=19)		KEYNOTE-522 (N=781)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Cualquier evento adverso	19 (100.0)	13 (68.4)	777 (99.5)	633 (81.0)
Relacionados con toxicidad hematológica				
Anemia	14 (73.7)	3 (15.8)	430 (55.1)	142 (18.2)
Neutropenia	10 (52.6)	6 (31.6)	185 (23.7)	146 (18.7)
Relacionados con toxicidad no hematológica				
Astenia	15 (78.9)	1 (5.3)	191 (24.5)	25 (3.2)
Alopecia	13 (68.4)	0 (0.00)	471 (60.3)	14 (18.1)
Neurotoxicidad (neuropatía periférica)	2 (10.6)	0 (0.0)	154 (19.7)	15 (1.9)
Vómitos/Náuseas/Diarrea (toxicidad gastrointestinal)	13 (68.4)	3 (15.8)	429 (54.94)	35 (4.48)
Relacionados con la inmunidad (EAir)				
Reacción dérmica severa	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (4.4)	30 (3.8)

Tabla 5. Principales toxicidades de nuestra serie y del estudio KEYNOTE-522

- Toxicidades

En el ensayo clínico *KEYNOTE-522*, las toxicidades extrahematológicas más comunes fueron reacciones cutáneas (39.5%), astenia (32.2%), y náuseas (30.1%). Sin embargo, en nuestro estudio, la astenia fue la toxicidad más frecuente, reportada en 73.6% de las pacientes, aunque en su mayoría en grados I-II. Además, las náuseas, vómitos o diarrea (recogidas como toxicidad gastrointestinal) fueron reportadas en 52.6% de las pacientes en grado I-II y en 15.8% en grado III-IV, lo que refleja una frecuencia comparable a los efectos reportados en el *KEYNOTE-522*. Cabe mencionar que un 21.1% de nuestras pacientes (4 pacientes) presentaron mialgias grado I-II como efecto adverso al tratamiento.

- En cuanto a las toxicidades hematológicas, el estudio *KEYNOTE-522* reportó neutropenia (27.6%) y neumonitis como eventos graves. En nuestro estudio, la neutropenia afectó al 21.1% de las pacientes en grados I-II y al 31.6% en grado III-IV, con un caso de fiebre neutropénica (5.3%). Además, en nuestra cohorte se recogió y observó también una alta incidencia de plaquetopenia (42.1% en grados I-II y 21.0% en grados III-IV), variable que no se menciona en el *KEYNOTE-522*.
- A la hora de revisar las toxicidades inmunomediadas, el estudio *KEYNOTE-522* mostró efectos como neumonitis (3.2%) y hepatitis (2.3%), mientras que en nuestro estudio se documentó un solo caso de hipotiroidismo autoinmune (5.3%) como principal toxicidad inmunomediada. Esto puede deberse a la menor edad de nuestra cohorte, ya que los efectos inmunomediados pueden incrementarse con la edad, según la literatura más actual Gao, *et al* (26). Aun así, la respuesta a la inmunoterapia puede variar debido a más factores; tales como el estado fisiológico del paciente, comorbilidades, función cognitiva,

estado nutricional, bienestar psicológico, apoyo social y uso concurrente de medicamentos; no siendo la edad el único a mencionar. Por último, en nuestro estudio, se reportaron casos de neurotoxicidad (10.6%) y mucositis (26.4%), con algunos eventos de grado III-IV en mucositis (10.5%) y mialgias (10.5%), que no se especifican con tanta frecuencia en el estudio *KEYNOTE-522*, aunque sí se mencionan eventos como mucositis (18.4%) y alopecia (26.1%) en ese estudio (5).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

El estudio *KEYNOTE-522* es un estudio fase III randomizado, que en su primera publicación (5) y con una mediana de seguimiento de 15.5 meses, un 7,4% de las pacientes (58 de 754) han recaído en brazo experimental con quimioterapia e inmunoterapia. Posteriormente, se publicaron los datos de SG con una mediana de seguimiento de 75,1 meses (rango, 65.9 a 84.0). La SG estimada a los 5 años fue del 86,6% (95% IC, 84.0 a 88.8) en el brazo con quimioterapia e inmunoterapia (27). En la última actualización de nuestra serie, con una mediana de seguimiento de 16.4 meses, todas las pacientes siguen vivas sin recaída.

La revisión de nuestra serie de casos conlleva una serie de limitaciones. Por un lado, el número de pacientes incluidas (n=19) que no permite sacar conclusiones taxativas, aunque sí permite una evaluación de las principales toxicidades y respuestas, que permiten consolidar esta estrategia terapéutica en nuestro centro. Por otra parte, el carácter retrospectivo de la serie y su mediana de seguimiento tan recortada no permiten extraer conclusiones a largo plazo. En colaboración con el servicio de Oncología, se continuará la actualización de los datos para confirmar que también la SLE y SG están alineados con los estudios publicados con quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante.

10. CONCLUSIONES

La combinación de quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante con pembrolizumab en pacientes con cáncer de mama triple negativo localizado y localmente avanzado tratadas en HUMV confirma que:

- Las características de las pacientes son similares a las descritas en el estudio KEYNOTE-522, sin embargo, hay un porcentaje más elevado de tumores localmente avanzados por tamaño en nuestra serie.
- Las respuestas patológicas completas son del 63,2% comparable a recogida en el ensayo clínico KEYNOTE-522.
- El perfil de toxicidades observado fue mayoritariamente leve o moderado, siendo las hematológicas las más frecuentes y con baja incidencia de efectos inmunomediados graves, lo que refuerza la seguridad del tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, no se han objetivado recaídas ni fallecimientos.

Estos resultados consolidan la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica en estadios tempranos de CMTM

11. BIBLIOGRAFÍA

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: IARC; [consultado 13 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/en>
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, et al. Breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220.
3. Ditsch N, Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2025 summary of key messages on therapy in Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2025;1–15.
4. Colleoni M, Gianni L. The treatment of early-stage breast cancer: An update. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1062–71.
5. Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810–21.
6. Dierks F, Pietsch E, Dunst J. Pembrolizumab in der neoadjuvanten Behandlung des frühen triple-negativen Mammakarzinoms. *Strahlenther Onkol* 2020;196(9):841–3.
7. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong Y-L. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(11):2777–89.
8. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(16):1816–37.
9. Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, Antone NZ, Guerra YC, et al. Systemic treatment of patients with metastatic breast cancer: ASCO resource-stratified guideline. *JCO Glob Oncol* 2024;10(10):e2300285.

10. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51–60.
11. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556–67.
12. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1346–66.
13. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, et al. Recommendations for HER2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997–4013.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
15. Won KA, Spruck C. Triple negative breast cancer therapy: Current and future perspectives. *Int J Oncol* 2020;57(6):1245–61.
16. Park WK, Nam SJ, Kim SW, Lee JE, Yu J, et al. The Prognostic Impact of HER2-Low and Menopausal Status in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2024;16(14):2566.
17. Lee CM, Fang S. Fat Biology in Triple-Negative Breast Cancer: Immune Regulation, Fibrosis, and Senescence. *J Obes Metab Syndr* 2023;32(4):312–21.
18. Kumar N, Ehsan S, Banerjee S, Fernandez Perez C, Lhuillier I, et al. The unique risk factor profile of triple-negative breast cancer: a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2024;116(8):1210–9.
19. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, et al. Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *J Clin Oncol* 2022;40(14):1529–41.

20. Arun B, Couch FJ, Abraham J, Tung N, Fasching PA. BRCA-mutated breast cancer: the unmet need, challenges and therapeutic benefits of genetic testing. *Br J Cancer* 2024;131(9):1400–14.
21. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, Lindor NM, Macrae FA, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat* 2013;34(3):490–7.
22. Li Y, Zhang N, Zhang H, Yang Q. Comparative prognostic analysis for triple-negative breast cancer with metaplastic and invasive ductal carcinoma. *J Clin Pathol* 2019;72(6):418–24.
23. Servicio Cántabro de Salud. Cáncer de mama [Internet]. Gobierno de Cantabria; s.f. Disponible en: <https://www.scsalud.es/c%C3%A1ncer-de-mama1>
24. Korde LA, et al. Triple-negative breast cancer: Treatment, prognosis, and clinical trials. *Curr Oncol Rep* 2018;20(8):1–11.
25. Villacampa G, Navarro V, Matikas A, Ribeiro JM, Schettini F, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2024;10(10):1331–46.
26. Gao J, Yuan Y, Wang X, He L, Li L. Impact of immunosenescence on immune-related adverse events in elderly patients with cancer. *Aging Med (Milton)* 2025;8(1):e70000.
27. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2024;391(21):1981–91.

12. AGRADECIMIENTOS

A Ana y Carlos. Por enseñarme que ser tan buenos médicos como son no va solo de saber mucha medicina. Ana, agradecimiento infinito en especial por volcarte tanto conmigo y compartir mi ilusión. Al IDIVAL y al HUMV por hacer los trámites que conlleva esto más fáciles y a todos los grandes profesionales de la salud que se han cruzado en mi camino estos años. A quien ha invertido un minuto de su tiempo en mi formación, gracias.

A mis increíbles amigas (gracias, os quiero) y a mi familia, por la fe ciega en mí en todo este tiempo (hasta los días que yo no la tenía).

A mi abuela Pepa, que estaría muy orgullosa de su nieta lista y trabajadora, como ella decía.

A los maravillosos compañeros y compañeras (y maravillosos amigos) que he tenido a mi lado estos años; me lo habéis hecho todo infinitamente más fácil. Gracias.

A Sara, por haber recorrido de mi mano paso a paso este camino.

Y en especial a Víctor y a mis padres, porque nada habría sido posible sin su apoyo incondicional, os lo debo todo y esto tan vuestro como mío. Os quiero infinito.

A Lara de hace 6 años; no te has equivocado.

A mis chicas de la asociación y a las personas que conviven día a día con esta enfermedad, y a quienes ya no están por ella. Que este trabajo contribuya, aunque sea mínimamente, al conocimiento para mejorar su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Investigación. Ciencia. Humanidad.

13. ANEXOS

Anexo 1: TNM

Categoría	Tamaño y características del tumor primario (T)	Clasificación
T0	No se encuentra evidencia de tumor primario.	No detectable.
Tis	Carcinoma in situ (cáncer localizado en el sitio de origen).	No ha invadido tejidos circundantes.
T1	Tumor ≤ 2 cm en el mayor diámetro.	Se divide en T1a (≤ 1 cm), T1b (1-2 cm).
T2	Tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm en el mayor diámetro.	
T3	Tumor > 5 cm en el mayor diámetro.	
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a la pared torácica y/o piel.	Se divide en T4a (pared torácica), T4b (piel), T4c (ambos), T4d (inflamación).
Categoría		
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos axilares.	
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, móviles.	
N2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, móviles o fijos.	
N3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares o en ganglios linfáticos supraclaviculares.	
Categoría	Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia.	
M1	Metástasis a distancia confirmada.	

Anexo 2: Definición de los subtipos de CM

Subtipo intrínseco	Fenotipo clínico y anatomo-patológico por IHQ
Luminal A	Luminal A RE positivo y/o RP positivo, HER2 negativa, Ki-67 < 20%
Luminal B	Luminal B (HER2 negativo) RE positivo y/o RP positivo, HER2 negativa, Ki-67 ≥ 20%
	Luminal B (HER2 positivo) RE positivo y/o RP positivo, HER2 positiva, cualquier Ki-67
HER2	HER2 positivo (no luminal) RE negativo y RP negativo, HER2 positiva
Basal	Triple negativo RE, RP y HER2 negativos

Anexo 3: Clasificación de Miller & Payne

Evaluación de respuesta anatomo-patológica en el tumor primario	
G1	Cambios celulares mínimos sin reducción de la densidad celular
G2	Disminución discreta de la celularidad tumoral infiltrante <30% del tumor
G3	Disminución significativa de celularidad tumoral infiltrante (entre el 30-90%)
G4	Disminución marcada de la celularidad tumoral infiltrante mayor del 90% de la masa tumoral con persistencia exclusiva de focos microscópicos
G5	Ausencia de celularidad tumoral infiltrante en la mama
Evaluación de respuesta anatomo-patológica a nivel ganglionar	
Tipo A	Ganglios linfáticos sin metástasis
Tipo B	Ganglios linfáticos con metástasis y sin cambios por quimioterapia
Tipo C	Ganglios linfáticos con metástasis y evidencia de respuesta parcial
Tipo D	Ganglios linfáticos con cambios secundarios a respuesta sin infiltración neoplásica residual

Anexo 4: Informe favorable CEIm



COVADONGA CATALINA CASTRO FERNÁNDEZ, secretaria del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que el CEIm de Cantabria, ha evaluado la propuesta del investigador principal del estudio:

TITULO: Quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo

TIPO DE ESTUDIO: Trabajo de Fin de Grado (2025.138)

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA Y EN LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**, actuando como investigadora principal **Lara Calles Alonso**.

Como queda reflejado en el Acta: **6/2025 de 21/03/2025**

Lo que firmo en Santander,

Firmado por CASTRO FERNANDEZ
COVADONGA CATALINA - DNI
***6442** el día 26/03/2025 con
un certificado emitido por SIA
SUB01

COVADONGA CATALINA CASTRO FERNÁNDEZ
Secretaria del CEIm