

**IMPACTO PRONÓSTICO DEL RETRASO DE
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA TRAS QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN PACIENTE CON CÁNCER DE
MAMA E IMPACTO DEL COVID19.**



TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2021/2022

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Alumnas: Lucia Reyes China y Gara Carballo Ibarria.

Tutores académicos: Isaac Ceballos Lenza y Marta Llanos Muñoz.

Departamento: Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Canarias.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres. En los últimos años, se recalca la importancia que existe en el tiempo en el que las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante tienen que esperar hasta que se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico. Es por ello, que el objetivo que tiene este Trabajo de Fin de Grado es observar si en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) la demora entre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía supone un peor pronóstico para las pacientes. Además, se compara el tiempo medio de espera entre la época pre-COVID19 y COVID19.

Material y métodos: se recogieron un total de 180 pacientes del Registro de tumores del HUC del año 2012-2016 y del año 2020 que cumplían con los criterios de inclusión y de exclusión. Se dividieron en cuatro grupos según el tiempo entre la fecha de finalización de quimioterapia y la fecha final de cirugía, analizándose la supervivencia libre de enfermedad en las que esperaron más días.

Resultados: de 121 pacientes recogidas entre los años 2012-2016, 21 (17,35%) esperaron 28 días o menos, 40 (33,06%) esperaron entre 29-34 días, 31 (25,62%) esperaron entre 35-41 días y 29 (23,97%) esperaron 42 o más días. Por otro lado, el tiempo medio de espera pre-COVID19 fue de 35 días frente a 27 días en el periodo de la pandemia.

Conclusiones: a pesar de no encontrar diferencias significativas en el pronóstico de las pacientes que superaron los 42 días en comparación con las otras pacientes, sí pudimos observar que el tiempo de espera para la quimioterapia en época pre-COVID19 era 24 días, menor que en la época COVID19, de 32 días de media. Mientras que el tiempo de espera a la cirugía era mayor antes de la pandemia que durante la misma.

Palabras clave: cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante, tratamiento quirúrgico, pronóstico.

SUMMARY

Introduction: breast cancer is the most common cancer in women. In recent years, the importance of the time in which patients treated with neoadjuvant chemotherapy must wait until the surgical treatment has been emphasized. That is why the objective of this Final Degree Project is to observe if this period is met at the University Hospital of the Canary Islands (HUC) and if this is not the case, to observe if a time greater than 28 days between neoadjuvant chemotherapy and surgery have a worse prognosis for patients.

Material and methods: A total of 180 patients were collected from the HUC Tumor Registry from 2012-2016 and 2020 who achieved the inclusion and exclusion criteria. They were divided into three groups according to the time between the end date of chemotherapy and the end date of surgery, analyzing disease-free survival.

Results: among the 121 patients collected between the years 2012-2016, 21 (17.35%) waited 28 days or less, 40 (33.06%) waited between 29-34 days, 31 (25.62%) waited between 35-41 days and 29 (23.97%) waited 42 or more days. On the other hand, the average waiting time pre-COVID19 was 35 days compared to 27 days in the post-pandemic period.

Conclusion: despite not finding significant differences in the prognosis of patients who exceeded 42 days compared to the other patients, we were able to observe that the waiting time for chemotherapy in the pre-COVID19 era was 24 days, less than in the COVID19 era with 32 days on average. While the waiting time for surgery was longer before the pandemic than during it.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, surgical treatment, prognosis.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5-9
2. OBJETIVOS.....	10
3. METODOLOGÍA.....	11-13
4. RESULTADOS.....	14-20
5. DISCUSIÓN.....	21-22
6. CONCLUSIONES.....	23-24
7. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO CON ESTE TFG?.....	25
8. BIBLIOGRAFÍA.....	26

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino tras el cáncer colorrectal. Además, es uno de los tumores con mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial. En España, el informe de cifras sobre el cáncer publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en el año 2021 estima una incidencia de 33.375 casos de cáncer de mama, siendo la tercera neoplasia diagnosticada tras el cáncer colorrectal y el cáncer de próstata. Así mismo, la prevalencia de cáncer de mama estimada en el año 2020 es de 516.827 casos.

Es por ello, que es uno de los cánceres que más se investiga y en el que más se pretende mejorar tanto las técnicas diagnósticas como el tratamiento. De esta manera se conoce que la mayoría de los tumores de mama se originan a partir de mutaciones, adquiridas o hereditarias, que sufren las células epiteliales que recubren los conductos mamarios o lobulillos glandulares. Además, a ello se añaden múltiples factores que suponen un riesgo añadido a desarrollar este tumor.

Hoy en día se reconocen varios tipos de cáncer de mama según la anatomía patológica, siendo dos de ellos los más frecuentes: el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma lobulillar infiltrante. Por otro lado, existe una clasificación según el subtipo molecular que se obtiene a partir del análisis genómico de las células tumorales, aunque no es del todo exacto, estudiando expresiones de genes sobre los que existe una correlación con determinados receptores hormonales y un marcador que indica el grado de proliferación tumoral (Ki67). De esta manera, diferenciamos cuatro subtipos:

- Luminal A: presenta receptores de estrógenos y progesterona positivos, receptores HER2 negativos. Suelen ser tumores de bajo grado con un ki67 < 20%.
- Luminal B: presenta receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos o negativos y receptores HER2 positivos o negativos. Son tumores con un Ki67 alto.
- HER2+: presenta receptores de estrógenos y progesterona negativos, receptores HER2 positivos.
- Triple negativo: presenta receptores de estrógenos, progesterona y HER2 negativos. Se corresponde con la forma más agresiva y con elevadas tasas de recurrencia.

Esta clasificación molecular es clave para lograr ser más precisos e individualizar las terapias sistémicas con el fin de aumentar las tasas de curación. Además, para el tratamiento del cáncer de mama se incluyen otras técnicas como cirugía del tumor y radioterapia. Por un lado, tenemos la cirugía que suele ser el tratamiento inicial si estamos ante un estadio precoz, que después, en función de la anatomía patológica y extracción de ganglios, se puede añadir tratamiento sistémico. Esta intervención puede ser a modo de mastectomía (extirpación completa de la mama, biopsia selectiva y análisis del ganglio centinela, extirpación de ganglios linfáticos de la axila y/o músculos pectorales, aunque este último paso es muy raro que se lleve a cabo a día de hoy) con o sin reconstrucción. Y, por otro lado, la tumorectomía con ganglio centinela que se trata de extirpar únicamente el tumor y conseguir bordes libres. Por su parte, la radioterapia siempre se recomienda como tratamiento adyuvante a la cirugía, ya sea tras cirugía conservadora o mastectomía en tumores T3 y T4 o si existe afectación ganglionar, puesto que disminuye el riesgo de recidiva local y aumenta la supervivencia.

La quimioterapia se puede administrar después de la cirugía (adyuvante) para eliminar cualquier célula cancerígena que haya podido quedarse por el organismo con el fin de evitar alguna recidiva. De esta forma, estaría indicada en aquellas pacientes que presentan factores de alto riesgo de aparición nuevamente de enfermedad, incluyendo pacientes menores de 35 años, tumores con receptores hormonales negativos, tumores que sobreexpresen el receptor HER2, tumores de tamaño > 1 cm y aquellos con afectación ganglionar regional. A estos criterios clásicos se añaden, en caso de dudas, plataformas de análisis multigénicas que permiten valorar el riesgo de recidiva y, por tanto, reconocer aquellas pacientes subsidiarias de tratamiento adyuvante.

Igualmente, la quimioterapia puede administrarse antes de la cirugía (neoadyuvante) para conseguir una disminución del tamaño tumoral y entre otros objetivos facilitar la cirugía, consiguiendo así un mejor resultado estético y disminuyendo la morbilidad de la misma. También permite limitar el grado de extirpación de posibles ganglios linfáticos axilares afectados y es muy significativo a la hora de orientar las estrategias de un tratamiento adyuvante en los tumores triple negativos y HER2+ que no alcanzan la respuesta completa patológica. Normalmente esta modalidad se utiliza cuando el cáncer está localmente avanzado (T3 o T4) en tumores luminales presentando o no afectación ganglionar, ante estadios tumorales bajos en pacientes que presentan un tamaño de la mama muy pequeño, estadios bajos pero subtipos tumorales agresivos (triples negativo o HER2+), en tumores con afectación

ganglionar (N1) con el objetivo de reducir el número de ganglios afectados, en tumores inicialmente irresecables pero con posibilidad de que se conviertan en resecables y en aquellas pacientes en las que se debería retrasar la cirugía, como puede ser el caso de las embarazadas, pacientes con enfermedad pulmonar reciente, TVP o aquellas que deban cumplir con un tratamiento anticoagulante durante un periodo de tiempo.

Todas estas técnicas se combinan dependiendo de las características de las pacientes. Por consiguiente, aquellas que presentan un estadio II, IIIA y IIIB son en las que se suele optar por un modelo de tratamiento que consiste en el uso de poliquimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento local como la cirugía con o sin radioterapia. Se utilizan combinaciones de antraciclinas, y en los últimos años, se han añadido taxanos al tratamiento. Si además, los tumores presentan sobreexpresión del gen HER2, se suele añadir Trastuzumab y Pertuzumab (anticuerpos monoclonales contra HER2) a los esquemas basados en antraciclinas y taxanos. En los triple negativos hay datos controvertidos con el uso de carboplatino y pendiente de autorización la administración de inmunoterapia.

Normalmente, los esquemas de tratamiento neoadyuvante consisten en administrar Doxorubicina y Ciclofosfamida cada dos o tres semanas por 4 ciclos, seguido de Paclitaxel administrada semanalmente durante 12 semanas. Por último, el Trastuzumab se administra una vez a la semana durante 52 semanas o trisemanal junto con Pertuzumab, ambos llevan dosis de carga. Este es el esquema más usado en nuestro centro, pero también hay esquema con docetaxel o paclitaxel albúmina como alternativa de taxano o su combinación con carboplatino que suele usarse en tumores triple negativo o en esquemas libres de antraciclinas.

Tras la quimioterapia, se programa la cirugía. El problema es establecer un tiempo prudente para que no se demore en exceso la misma, pero hasta hace pocos años, no se le daba importancia al tiempo de espera entre el fin de la quimioterapia y la fecha de cirugía. Actualmente, la bibliografía comenta que una vez terminada la quimioterapia no deberían de transcurrir más de 28 días hasta la cirugía (algunos autores incluso comentan 21 días, otros 40 días).

En un análisis retrospectivo realizado en el King Hussein Cancer Center (7) en 2021, estudiaron 468 pacientes (entre 2006-2014) con cáncer de mama en estadio I-III que llevaron un tratamiento sistémico con antraciclinas y taxanos, se dividieron entre las que habían

esperado < 4 semanas, entre 4-6 semanas y más de 10 semanas. Se observó que ninguno de los grupos tenía diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, pero sí había peores resultados en cuanto a supervivencia global de las pacientes que habían esperado más de 10 semanas hasta la cirugía.

En una revisión retrospectiva sobre el tiempo de espera hasta la cirugía tras haber finalizado la quimioterapia neoadyuvante y su relación con posibles complicaciones postoperatorias hecha por el Departamento de Centro de Mama de Haibo Wang del Hospital Afiliado de la Universidad de Qingdao (1) evidenció que un tiempo de demora superior a 28 días supone un factor determinante en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Esto se pudo objetivar tras evaluar y analizar la historia de clínica de 422 pacientes, las cuales separaron en tres grupos: el grupo A con un tiempo < 21 días, el grupo B con un tiempo entre 21-28 días y el grupo C con un tiempo > 28 días. Finalmente concluyeron que las pacientes con cáncer de mama que se sometieron a cirugía entre los días 21 y 28 tras el tratamiento sistémico fueron las que más se beneficiaron, sin embargo, aquellas que se operaban antes de los 21 días fueron quienes presentaron más complicaciones en el postoperatorio.

Otro estudio realizado por el Departamento de Ginecología del Centro Médico de la Universidad de Saarland (Alemania) (3) evaluó los factores que influyen sobre el tiempo entre la finalización de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía. En él se recopilaron todas las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante entre los años 2015-2017 siendo finalmente 139 de ellas evaluables. Tras el análisis, se comprobó que la mediana de tiempo entre la última dosis de quimioterapia y la cirugía fue de 28 días (9-57), cumpliendo por tanto con las guías alemanas que recomiendan entre 2-4 semanas. Asimismo, no se evidenció empeoramiento del pronóstico, ya que la mitad tuvieron una remisión completa tras la quimioterapia y ninguna desarrolló a largo plazo metástasis a distancia. No obstante, en este estudio lo que sí demostraron fue que las consultas para planificar la cirugía tras finalizar el tratamiento sistémico suponen el principal factor de demora, al igual que los efectos secundarios de la quimioterapia, concluyendo la importancia de mantener una buena organización multidisciplinar al igual que mantener un adecuado control sobre los síntomas adversos.

Ciertos estudios también demuestran que un retraso de más de 61 días entre el momento del diagnóstico y el inicio de la quimioterapia supone un mayor riesgo de muerte en las

pacientes. En una revisión retrospectiva de la base de datos Institucional de Oncología Médica de Mama en el Centro de Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas (MDACC) (2) evidenció que el subgrupo estudiado, que solo esperó menos de 31 días desde el diagnóstico hasta el comienzo de la quimioterapia, tuvo mejor pronóstico que el subgrupo que esperó más de 61 días.

Es por ello por lo que todos estos estudios intentan propulsar una buena coordinación y planificación médica y nuestro objetivo a estudiar en este trabajo es si existe demora en el tiempo de cirugía tras el tratamiento neoadyuvante en el HUC y si esto impacta en el pronóstico de las pacientes, así como si el COVID19 ha influido en que exista mayor demora de la habitual y/o recomendada por los hallazgos descritos.

2. OBJETIVOS

Este estudio tiene como objetivo principal evaluar si un retraso entre el final de la quimioterapia y la cirugía supone un impacto en el pronóstico de aquellas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que recibieron tratamiento neoadyuvante antes de someterse a la intervención quirúrgica.

Los objetivos secundarios son:

- Estudiar si en el Hospital Universitario de Canarias se cumplen los tiempos entre quimioterapia neoadyuvante y cirugía.
- Comparar si existen diferencias significativas entre los distintos años con respecto al tiempo entre quimioterapia neoadyuvante y cirugía, además de observar cómo esto ha supuesto un cambio en el pronóstico de las pacientes en cada año.
- Investigar si ha habido diferencias en cuanto al tiempo de espera de cirugía o comienzo de la quimioterapia entre los años 2012-2016 y 2020.
- Evaluar si las pacientes en las que se demora la cirugía son las que no pueden completar su tratamiento por toxicidad y que esto pueda influir en un peor pronóstico.
- Analizar si el COVID19 ha motivado que en nuestro medio durante el año 2020 exista un retraso entre la finalización de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía, de tal manera que en un futuro pueda impactar en el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en este mismo año. Y, además, si la situación en el ámbito hospitalario por la pandemia condicionó un retraso significativo entre el momento del diagnóstico de la paciente y el inicio de su tratamiento sistémico neoadyuvante.

3. METODOLOGÍA

Identificamos según la base de datos del Registro de Tumores del HUC todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama desde el año 2012 hasta el 2016, junto con las del 2020 para comparar el efecto del COVID19.

Para el objetivo principal del estudio, se seleccionaron las pacientes diagnosticadas entre los años 2012-2016 con el fin de que las pacientes tuvieran un seguimiento mínimo de 5 años, de tal manera que nos permitiera evaluar así el impacto pronóstico de un retraso en la cirugía. Por otro lado, en el año 2020 únicamente queríamos estudiar la posible demora secundaria al COVID19 entre la última fecha de quimioterapia neoadyuvante y la fecha de cirugía de las pacientes diagnosticadas en ese mismo año.

Una vez identificadas, revisamos la historia clínica de cada una de ellas desde la primera consulta y el inicio de síntomas hasta la última consulta a la que acudieron en el HUC para comprobar si reunían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

Entre los criterios de inclusión estaban:

- La paciente debe ser mayor de 18 años.
- La paciente debe presentar un cáncer de mama primario en estadio I-III confirmado histológicamente.
- El tratamiento que recibió debía ser quimioterapia neoadyuvante con intervención quirúrgica posterior a la quimioterapia.

Se tomaron como criterios de exclusión y, por tanto, quedaban descartadas todas las pacientes:

- Con cáncer de mama en estadio IV al diagnóstico
- Pacientes que solo recibieron un ciclo de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes intervenidas en primera instancia por el servicio de ginecología como primer tratamiento del cáncer de mama
- Pacientes que presentaban un tumor que no fuera candidato a cirugía.
- Pacientes que no deseaban someterse al tratamiento sistémico al inicio.

Una vez revisado todo esto, recogimos la fecha en la que se diagnosticó cada paciente, el subtipo molecular, el TNM, si el tumor era operable, el tratamiento quimioterápico que recibió, si sufrió algún tipo de toxicidad o no, y en caso de sufrirla, si eso produjo algún retraso

en el tratamiento quimioterápico (recogiendo el tiempo total que supuso ese retraso) o incluso la finalización precoz del mismo. También recogimos la fecha de inicio de quimioterapia, la fecha de finalización y, por último, la fecha en la que se operó tras haber recibido el tratamiento sistémico.

Se diagnostican en el HUC unas 210-240 pacientes por año y, estimamos que unas 35 pacientes al año se habían sometido a tratamiento neoadyuvante y por tanto se esperaba un número de casos a registrar de 175. Una vez recogidos todos esos datos, los codificamos en una base de datos anonimizada en el programa estadístico SPSS y estudiamos nuestras variables. Con las pacientes del año 2020 recogimos las mismas variables, salvo el estado de la enfermedad actual, ya que nuestro objetivo era solo registrar si por el COVID19 existió un retraso en la cirugía. En este grupo nos centramos más en el momento del diagnóstico y la fecha del comienzo de la quimioterapia.

Todos los análisis estadísticos y las gráficas de este estudio se realizaron utilizando el programa SPSS versión 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) empleando métodos estándar (Sokal & Rohlf 1995) con niveles de confianza del 95% ($p < 0,05$). En primer lugar, para todas las variables de respuesta de tipo cuantitativas (tiempo de espera hasta el inicio de la quimioterapia, tiempo de espera hasta la cirugía y tiempo total de duración de la quimioterapia) se realizó una depuración o exploración de datos en busca de puntos extremos que pudieran afectar a los análisis a través de gráficas de cajas y bigotes. Luego, cuando estas variables se habían explorado, se probaron los supuestos de los análisis paramétricos (e.g. ANOVA y T de Student) para la normalidad y la homocedasticidad. La normalidad se evaluó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, mientras que la homocedasticidad se evaluó mediante la prueba de Levene. Al no cumplir con los supuestos de análisis paramétricos, las variables cuantitativas fueron transformadas con el logaritmo (x) y los supuestos de los análisis paramétricos fueron evaluados nuevamente. Debido a que no se cumplieron los supuestos antes mencionados con los datos transformados, se procedió a realizar análisis no paramétricos.

Se realizaron pruebas de comparación de medias entre diferentes grupos. Por un lado, el tiempo de espera hasta el inicio de la quimioterapia y el tiempo de espera hasta la cirugía fueron analizados independientemente considerando el factor Año con 5 niveles (2012, 2013, 2014, 2015 y 2016), a través de un análisis no paramétrico de Kruskal- Wallis. Mientras que, estas mismas dos variables de respuesta fueron también analizadas de forma independiente,

pero considerando el factor Periodo con 2 niveles (Pre-COVID19 y COVID19), mediante un análisis no paramétrico de Mann-Whitney. Por otro lado, se realizó un análisis estadístico para el tiempo de duración total de la quimioterapia considerando la Toxicidad como factor con 4 niveles (sin toxicidad, toxicidad dermatológica, toxicidad hematológica y toxicidad gastrointestinal) utilizando un análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para evaluar la asociación entre dos variables de tipo cualitativas, se realizaron tablas de contingencia (o tablas cruzadas) incluyendo análisis de Chi-Cuadrado o similares. Considerando que se ha descrito que el tiempo de espera de los pacientes entre que finalizan la quimioterapia y se realiza la cirugía (si fuese necesaria) no debería superar los 42 días, se ha establecido la variable “supera los 42 días” basados en el número de días que espero cada paciente, disponible en nuestra base de datos. Se analizó la asociación entre la variable supera los 42 días con dos categorías (sí o no) y la variable Años con 5 niveles (2012, 2013, 2014, 2015 y 2015) mediante un análisis de Chi-cuadrado de Pearson. A su vez, se analizó la relación entre la variable supera los 42 días (sí o no) y la variable Periodo con 2 niveles (Pre-COVID19 y COVID19) mediante un análisis de Chi-cuadrado con una corrección de continuidad ya que se trata de una tabla de 2x2 categorías. También, se evaluó si existía asociación entre la variable Toxicidad considerando solo 2 niveles (sin toxicidad y toxicidad dermatológica) y la variable Estado de enfermedad con 2 niveles (sin enfermedad y recidiva) a través de una prueba exacta de Fisher. Esta prueba se utiliza ampliamente en reemplazo del análisis de Chi-cuadrado cuando más de un 20% de las casillas de la tabla de contingencia no obtiene un recuento (frecuencia) superior a 5. Finalmente, se analizó la asociación entre la variable supera los 42 días (si o no) y la variable Estado de enfermedad (sin enfermedad y recidiva a distancia) utilizando una prueba exacta de Fisher, por los motivos mencionados anteriormente.

4. RESULTADOS

Se revisaron en total 1.436 historias clínicas de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en los años 2012-2016 juntos con las pacientes diagnosticadas durante la pandemia por el COVID19 (año 2020). Cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión se terminaron seleccionando 180 pacientes en total. Analizando por año de tratamiento, 23 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante en 2012, 10 en 2013, 19 en 2014, 20 en 2015, 49 en 2016 y 59 en 2020. Todas ellas presentaban un diagnóstico de cáncer de mama operable (estadio I-III), habían recibido un esquema específico de quimioterapia neoadyuvante y fueron operadas a posteriori por la unidad de mama del servicio de ginecología.

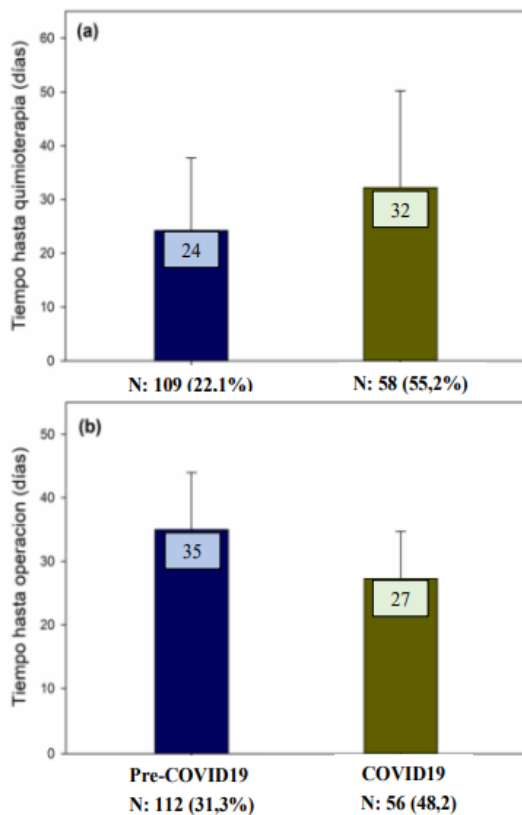
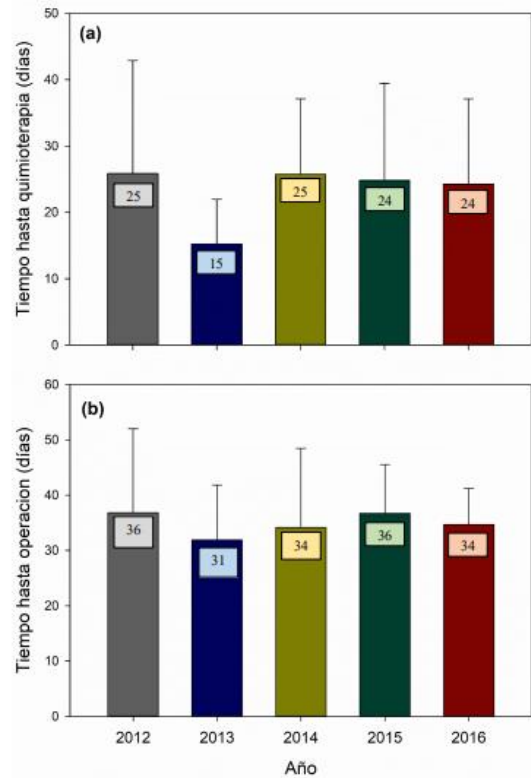
Para estudiar el tiempo de espera desde el final de la quimioterapia neoadyuvante hasta la fecha de cirugía se agruparon las 121 pacientes recogidas entre los años 2012-2016 en cuatro grupos (tabla 1): grupo A (≤ 28 días), grupo B (29-34 días), grupo C (35-41 días) y grupo D (≥ 42 días). Tras analizar todos los grupos, observamos que la mayoría de las pacientes (grupo B: 33,05%) esperaron entre 29-34 semanas hasta la cirugía, comparado con el resto de grupos (grupo A: 17,35%; grupo C: 25,61% y grupo D: 23,97%).

Grupo	N	Porcentaje de grupo
A	21	17,35 %
B	40	33,06 %
C	31	25,62 %
D	29	23,97 %
Total	121	100 %

(Tabla 1)

(Figura 1)

Respecto a la comparación entre los distintos años en cuanto al tiempo de espera entre el diagnóstico (fecha de confirmación histológica de tumor por anatomía patológica) y el comienzo de la quimioterapia y por otro lado, hasta la cirugía, a pesar de que se observa que en todos los años hubo retrasos tanto para la quimioterapia como para la cirugía, el estadístico de prueba concluye que no se observaron diferencias significativas en el tiempo de espera hasta la quimioterapia entre los diferentes años de estudio (Kruskal-Wallis; $H=5,56$; $p=0.235$).



(Figura 2)

Sin embargo, al estudiar los tiempos de espera en su conjunto tanto para la quimioterapia como para la operación, observamos en la figura 2 que el tiempo medio de espera para la quimioterapia en época pre-COVID19 era de 24 días, menor que en la época COVID19 donde el tiempo medio fue 32. Mientras que el tiempo medio de espera a la cirugía era mayor en época pre-COVID19 con 35 días, que los 27 de la COVID19. El estadístico de prueba para estas variables sí nos dice que hay diferencias significativas ya que la sig. asintótica bilateral muestra un 0,001 para el tiempo de espera de quimioterapia y un 0,000 para tiempo de espera a la cirugía.

Entre los años 2012-2016 un total de 25 pacientes (20,7%) superaron 42 días de tiempo de espera entre la última fecha de quimioterapia hasta la cirugía, mientras que las 96 (79,3%) pacientes restantes sí cumplieron con el objetivo de nuestro estudio, es decir, fueron operadas antes de 42 días post-quimioterapia. De esta manera, en la tabla 2 se muestran el total de pacientes seleccionadas en cada año, el recuento de pacientes por año que sí superaron los 42 días y las que no. Así, podemos observar que fueron muy pocas las pacientes que tuvieron un retraso entre el final de la quimioterapia y el día de la cirugía. De esta manera en el año 2012 fueron 7 pacientes (30,4%) en las que se produjo una demora mayor a 42 días, en el año 2013 fueron 3 (30%), tanto en el año 2014 como en el 2015 fueron 4 (21,2% y 20% respectivamente) y en el año 2016 fueron 7 (14,3%).

Tabla cruzada Supera los 42 días* Año

			Año					
			2012	2013	2014	2015	2016	Total
Supera 42 días	Si	n (%)	7 (30,4%)	3 (30,0%)	4 (21,1%)	4 (20,0%)	7 (14,3%)	25 (20,7%)
	No	n (%)	16 (69,6%)	7 (70,0%)	15 (78,0%)	16 (80,0%)	42 (85,7%)	96 (79,3%)
Total		n (%)	23 (100%)	10 (100%)	19 (100%)	20 (100%)	49 (100%)	121 (100%)

(Tabla 2)

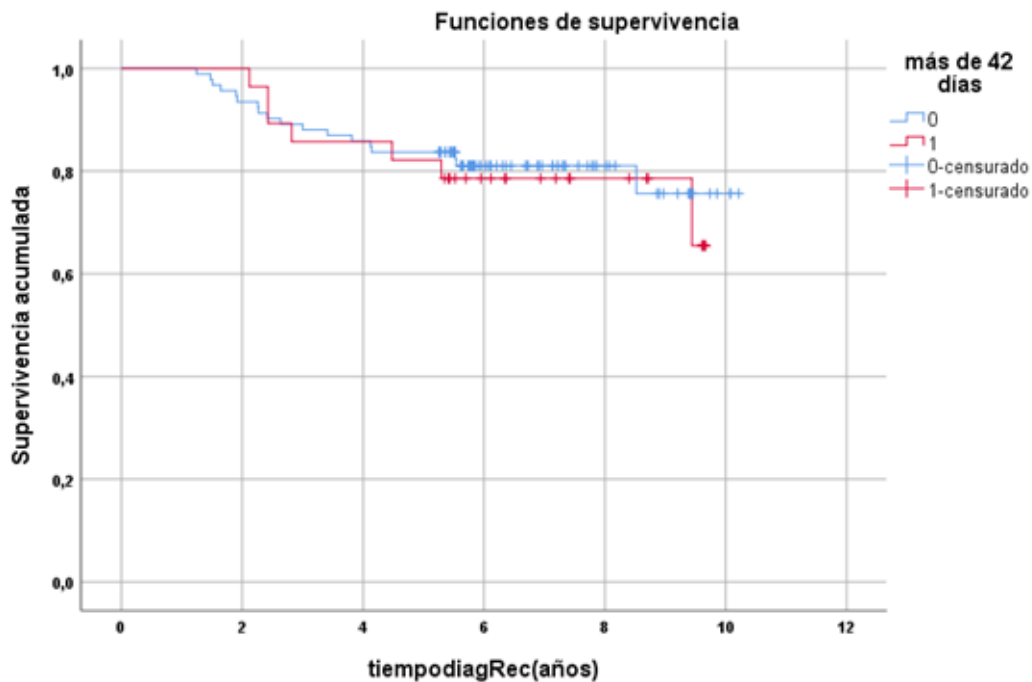
A continuación, se analizó el estado de la enfermedad tras un seguimiento medio de 4 años en aquellas pacientes que superaron los 42 días de espera hasta la cirugía y se comparó con las que no habían superado esos días. Con la siguiente tabla (3) podemos ver que las pacientes que sufrieron un retraso de más de 42 días presentaron mayor porcentaje de enfermedad a distancia (24%) frente a las pacientes en las que no se les retrasó la cirugía, ya que un 82% se encuentran sin enfermedad. Sin embargo, la prueba exacta de Fisher nos muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas (0,570).

Tabla cruzada Superalos42días *Estado de enfermedad

			Estado de enfermedad		
			Sin enfermedad	Recidiva a distancia	Total (%)
Superados 42 días	Si	n (%)	19 (76%)	6 (24%)	25 (100%)
	No	n (%)	77 (82%)	17 (18%)	94 (100%)
Total			96	23	119

(Tabla 3)

Así mismo, al estudiar mediante curva de Kaplan-Meier la supervivencia (estado sin enfermedad) entre las pacientes que esperaron más de 42 días (línea roja) o menos de 42 días, (línea azul) se observa que a los 9,5 años un 25% de las pacientes que esperaron menos de 42 días presentaban recidiva de la enfermedad. Frente al 35% de las que superaban los 42 días que presentaban enfermedad a distancia. Sin embargo, la p no fue significativa (p 0,2).



(Figura 3)

En la tabla 4 se muestran las pacientes tratadas con el esquema quimioterápico neoadyuvante más empleado (AC + Taxol). De las 180 pacientes seleccionadas, fueron 79 (43,9%) las que recibieron dicho tratamiento. Además, se estudia cuántas de ellas mostraron algún tipo de toxicidad y el tiempo promedio de duración de la quimioterapia hasta la fecha de cirugía. De las 79 pacientes que recibieron AC + Taxol, 45 (56,9%) de ellas no mostraron toxicidad durante el periodo de tratamiento antes de la cirugía, con un tiempo promedio de duración de 132,07 días. Sin embargo, 19 (24,4%) pacientes presentaron toxicidad dermatológica, con un tiempo promedio de 129,37 días. 6 (7,7%) tuvieron toxicidad hematológica y 4 (5,1%) toxicidad gastrointestinal, con un tiempo promedio de 144 y 132,75 días, respectivamente. Sin embargo, mediante las pruebas de Kruskal-Wallis se pudo observar que no existen diferencias relevantes a nivel estadístico entre las pacientes que no mostraron efectos adversos en comparación con aquellas que sufrieron las tres toxicidades más frecuentes y, por tanto, que podrían haber resultado más significativas (dermatológica, hematológica y gastrointestinal).

Rangos

	Toxicidad	n	Días	Rango promedio
Tiempo duración quimio (días)	Sin toxicidad	45	132,07	36,24
	T. dermatológica	19	129,37	35,87
	T. osteomuscular	2	119	9,00
	T. neurológica	2	118	29,00
	T. hepática	1	161	73,00
	T. hematológica	6	144	57,40
	T. gastrointestinal	4	132,75	42,50
	Total	79		

(Tabla 4)

Otro de los resultados obtenidos al estudiar el estado final de la enfermedad en las pacientes que sufrieron toxicidad dermatológica (la más frecuente) y toxicidad hematológica (la que aumenta en mayor medida el tiempo promedio de quimioterapia neoadyuvante, dentro de las tres toxicidades más presentes en nuestras pacientes) al esquema más empleado (AC + Taxol) y compararlas con las que no mostraron efectos secundarios, demuestra que de las 45 pacientes que no presentaron toxicidad, 39 (86,7%) se encontraban sin enfermedad y 6 (13,3%) habían presentado enfermedad a distancia. Por su parte, de las 15 pacientes que sufrieron toxicidad cutánea, 10 (66,7%) no mostraron enfermedad al finalizar el tratamiento, mientras que 5 (33,3%) sí que terminaron presentando recidiva a distancia de su enfermedad. Además, de las 5 pacientes que sufrieron toxicidad hematológica, 4 (80%) no tuvieron metástasis y 1 (20%) sí. Ninguna de las pacientes que se estudiaron en este caso mostraron recidiva local. Tras analizar estos datos mediante pruebas de chi-cuadrado, la prueba exacta de Fisher demostró que realmente no existen diferencias estadísticamente significativas como para considerar que las pacientes que sufrieron toxicidad dermatológica tuvieran mayor probabilidad de presentar en un futuro un peor pronóstico de su enfermedad (tabla 5).

Tabla cruzada Estado de enfermedad *Toxicidad

			Sin toxicidad	Dermatológica	Hematológica	Total
Estado de enfermedad	Sin enfermedad	n (%)	39 (86,7%)	10 (66,7%)	4 (80,0%)	53
	Recidiva a distancia	n (%)	6 (13,3%)	5 (33,3%)	1 (20,0%)	12
Total		n (%)	45 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	

(Tabla 5)

Por otro lado, en la tabla 6 analizamos sobre el año 2020 los mismos valores que empleamos para los años 2012-2016, comparándolos entre sí, de manera que en la época COVID19 se observa un descenso de casi el 16% de pacientes. Sin embargo, la variable chi-cuadrado de Pearson nos muestra que no hay una asociación significativa entre las variables al no ser > 0.05 pero sí está bastante próximo a este, probablemente en relación con el bajo número de pacientes.

Tabla cruzada Superados 42 días *Periodo

			Periodo		
			Pre-COVID19	COVID19	Total
Superados 42 días	Si	n (%)	25 (20,7%)	5 (8,5%)	30 (16,7%)
	No	n (%)	96 (79,3%)	54 (91,5%)	150 (83,3%)
Total		n (%)	121 (100%)	59 (100%)	180 (100%)

(Tabla 6)

5. DISCUSIÓN

En este estudio hemos comprobado que entre los años 2012-2016 las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante esperaron entre 24 días (como mínimo) y 121 días (como máximo) hasta la cirugía. Al separarlas en cuatro grupos (A, B, C y D) observamos que no existe ningún grupo de pacientes en los que su tiempo de espera destacara por encima del resto, es decir, los porcentajes resultaron bastante similares. No obstante, se pudo comprobar que el porcentaje más bajo se corresponde con aquellas que esperaron 28 días o menos. Es por ello, que para observar el pronóstico y una posible recidiva de la enfermedad optamos por analizar estadísticamente a aquellas pacientes que superaron los 42 días de espera, ya que teniendo en cuentas los ensayos publicados hasta el momento, podría ser el grupo con mayor probabilidad de recidiva en un futuro.

De esta manera, se recoge en ciertos estudios que sería beneficioso incluso un tiempo hasta la cirugía menor a 21 días, cifra que no se logró en ninguno de los años que hemos estudiado tal y como hemos mencionado. Asimismo, observamos que a medida que avanzaban los años, el número de pacientes que superan los 42 días iba descendiendo, aunque no llegaba a ser nunca menor de 21. Esto podría ser a que cada vez se realizaban y publicaban más estudios acerca del tiempo ideal entre la fecha de quimioterapia y la cirugía de la mama, aplicándose por tanto a la práctica diaria en el HUC. Además, comprobamos que este tanto por ciento se vio aún más disminuido en el año 2020 (época COVID19).

Por otro lado, sí se ha podido observar que un porcentaje considerable de las pacientes que superaron los 42 días de espera para la cirugía tenían enfermedad a distancia, pero no podemos afirmar que esté íntimamente relacionado con el tiempo de espera. Y es que, algunas de las pacientes a las que no se les demoró el tiempo de espera de la cirugía también presentaban enfermedad a distancia. Nos haría falta un mayor número de pacientes para dar estas conclusiones, y al no tenerlos sí que podríamos mencionar que el HUC no demora mucho las cirugías a sus pacientes, ya que si lo hiciese hubiéramos tenido un número mucho más amplio para analizar. Sin embargo, lo que sí hemos visto es una diferencia clara entre el periodo pre-confinamiento y post-confinamiento donde el tiempo de cirugía disminuye bastante, probablemente porque se cancelaron gran parte de las cirugías a excepción de las oncológicas y ahí ganaban terreno nuestras pacientes. No obstante, el tiempo de espera entre que estas pacientes se diagnosticaron y comenzaron la quimioterapia era mayor después del confinamiento. Pensamos que esto se puede deber a que debido a la carga asistencial que

supuso el COVID19, las consultas se paralizaron un tiempo y todos los procesos diagnósticos, así como las consultas se ralentizaron, además de que las pacientes tenían más miedo de ir al hospital. Esto concuerda con diferentes estudios que han hablado de la importancia de la demora en el comienzo de la quimioterapia y de que habrá que mejorar también estos tiempos.

Al analizar la posible prolongación de la duración del tratamiento neoadyuvante, concretamente del esquema más empleado en el HUC (AC + Taxol) y la relación con la presencia de efectos secundarios al mismo, se demostró que no existen diferencias estadísticas significativas, es decir, de acuerdo con el tiempo de duración de la quimioterapia no existen diferencias relevantes entre aquellas pacientes que no mostraron toxicidad y las que sí. A pesar de ello, se puede comprobar cómo la toxicidad que más se aleja del tiempo promedio de duración de quimioterapia es la toxicidad hepática seguida de la hematológica. Esta última puede incluir tanto anemia, como plaquetopenia o neutropenia, siendo la disminución de los leucocitos el efecto adverso hematológico más frecuente en nuestras pacientes, provocando retrasos de una o más semanas en el esquema de tratamiento, finalización precoz e incluso causando en muchas de ellas el ingreso hospitalario. Esto demuestra que, tal y como se ha puesto de manifiesto en estudios acerca de los factores que prolongan el tiempo entre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía, la toxicidad secundaria al tratamiento sistémico continúa siendo una de las principales causas de retraso, por lo que el control y prevención de los efectos secundarios es fundamental para minimizar el tiempo de espera.

No obstante, al estudiar el estado final de la enfermedad sí que podemos observar que siempre el porcentaje de pacientes sin enfermedad comparado con el de las pacientes con recidiva es bastante superior, incluso en aquellas que mostraron efectos adversos hematológicos. Esto podría demostrar que, a pesar de que la quimioterapia se vea prolongada por la aparición de efectos secundarios, esto influirá bastante poco en la progresión de la enfermedad. No obstante, respecto a la toxicidad dermatológica, generalmente no suele suponer una reducción de la dosis del tratamiento quimioterápico o la suspensión temporal o total del mismo, sin embargo, en nuestras pacientes observamos un porcentaje considerable con dichos efectos secundarios (33,3%), destacando la mucositis oral, la urticaria y las erupciones acneiformes o rash. Por tanto, esto puede suponer un reto para la investigación, puesto que aún necesitamos estudiar más acerca de los factores que suponen un riesgo para conseguir una remisión completa del cáncer de mama.

6. CONCLUSIONES

Nuestro objetivo principal era averiguar si las pacientes a las que se les demora el tiempo de espera hasta la cirugía tenían peor pronóstico. Al intentar estudiar si el impacto del tiempo de espera mayor a 42 días tenía peor pronóstico, no fue posible calcularlo con una estadística significativa por un número de pacientes tan bajo, pero sí podemos afirmar que durante el año 2020 se adelantó con una clara diferencia el tiempo de espera hasta la cirugía. Esto podría deberse a la carga asistencial que se sufrió en ese año y que, además, se pospusieron todas las cirugías menos las oncológicas. Por tanto, sabiendo que todos estos estudios han salido desde 2015 podríamos decir que, si el Hospital Universitario de Canarias tiene un protocolo de tiempo para las pacientes con cáncer de mama y este se ajusta a la bibliografía publicada, sí que ha demostrado ir mejorando con los años con respecto al tiempo de espera a la cirugía.

También se ha visto que, a medida que pasan los años, las pacientes que superan los 42 días son cada vez menos, lo que podríamos pensar que el Hospital Universitario de Canarias intenta siempre que el tiempo de espera sea el menor posible, teniendo en cuenta que no fue hasta el 2018 donde se publicó por primera vez datos con respecto al tiempo de demora en la cirugía después de la quimioterapia neoadyuvante.

Un hecho que hemos observado es que el tiempo de espera desde el diagnóstico hasta el comienzo de la quimioterapia antes de la aparición del COVID19, era mucho menos que en el periodo COVID19. Suponemos que podría deberse a la misma carga asistencial de la que hablamos anteriormente, y, además, del posible miedo que sufría la población con acudir al hospital, o incluso de que estas pacientes se infectaron de COVID19 y eso enlenteció la espera hasta la consulta donde comenzaría el tratamiento sistémico. Por eso nos parece tan importante que, si en un futuro se da una situación similar o la situación sanitaria vuelve a ser la que era por aquel entonces, intentar de todas las maneras posibles que el comienzo de la quimioterapia se retrase lo mínimo posible. Si es necesario retrasar otras consultas para así darle preferencia a las oncológicas (como pasó en el campo de las cirugías), consideramos que sería una medida a sopesar por parte de la coordinación médica.

Hemos observado que es muy frecuente la aparición de efectos secundarios en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama. Reconocemos que esto no es novedoso, la quimioterapia es uno de los tratamientos empleados en medicina no solo con las mayores

toxicidades sino también de las más intensas para las pacientes. Sin embargo, esto podría suponer una motivación para llevar un control más estricto sobre estos efectos adversos, incluida su profilaxis. De esta forma, podríamos prevenir o disminuir muchas de las toxicidades y por tanto, procurar que esto no suponga uno de los principales factores de prolongación del tiempo de quimioterapia y por ende, un aumento en la espera hasta la cirugía final.

7. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO CON ESTE TFG?

Principalmente, aunque parezca absurdo, a hacer un TFG. Nunca nos habíamos enfrentado a un trabajo así. Sobre todo, a nivel de lectura y sacar conclusiones de diferentes estudios, agrupar ideas y expresarlas de un modo coherente, aprender a usar un programa estadístico y analizar los resultados que nos proporciona.

También a cómo trabajar en equipo y coordinarse de una manera adecuada con tu compañero. Manejar el estrés que ha supuesto saber que teníamos que sentarnos a trabajar en esto, pero a la vez tener mucho trabajo del rotatorio que nos impedían darle todo el tiempo que queríamos a este TFG.

Echando la vista atrás vemos muchos errores que hemos cometido y que cambiaríamos si pudiésemos volver al pasado: como empezar la base de datos uno o dos meses antes de cuando empezamos, haber leído algún TFG antes de comenzar el nuestro para tener idea de cómo se estructura, o haber visto tutoriales de como usar el programa SPSS ya que es más complicado de lo que nosotras pensábamos.

Respecto al tema escogido para el TFG, hemos aprendido mucho sobre el cáncer de mama, los subtipos moleculares, el esquema quimioterápico ideal para cada paciente y sobre todo la importancia que tiene cumplir con todos los protocolos. A veces no tenemos en cuenta que la medicina y la ciencia están continuamente investigando y avanzando, con el fin de proporcionar mejores esquemas de tratamientos y protocolos, para así conseguir que las tasas de supervivencia sigan aumentando. Por ello, nos hemos dado cuenta que es fundamental que se cumplan con ellos, ya que tal y como se ha demostrado en este trabajo, los resultados y el pronóstico de gran parte de las pacientes es muy positivo porque se ha llevado a cabo un buen trabajo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ma T., Mao Y., & Wang H. (2021, 3 Febrero). *How Long is It Safe to Wait for Breast Surgery After Completion of Neoadjuvant Chemotherapy?* Cancer Management and Research, 2021, 13:989–998.
- 2) Melo Gagliato, Debora., Lei, Xiudong., Giordano, Sharon H., Valero, Vicente., Barcenas, Carlos H., Hortobagay, Gabriel N., & Chavez-Macgregor, Mariana. (2020, 7 julio). *Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer.* The Oncologist, 2020, 25:749-757.
- 3) Müller, C., Juhasz-Böss, I., Schmidt, G., Jungmann, P., Solomayer, E-F., Breitbach, G-P., & Juhasz-Böss, S. (2020, 14 marzo). *Factors influencing the time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.* Archives of Gynecology and Obstetrics, 2020, 301:1055-1059.
- 4) Tse T, Sehdev S, Seely J, Gravel DH, Clemons M, Cordeiro E, et al. *Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Review of the evidence and conditions that facilitated its use during the global pandemic.* Curr Oncol., 2021, 28(2):1338–47.
- 5) Zhang M, Sun S, Mesurolle B. *The impact of pre-operative breast MRI on surgical waiting time.* PLoS One., 2017, 12:1–10.
- 6) Nader Marta, G., AlBeesh, R., A. Lima Pereira, A., Jonata Oliveira, L., S. Mano, M., & Hijal, T. (2020, 20 agosto). *The impact on clinical outcomes of post-operative radiation therapy delay after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: A multicentric international study.* The Breast, 2020, 46-51.
- 7) Al-Masri, M., Aljalabneh, B., Al-Najjar, H., & Al-Shamaileh, T. (2021, julio). *Effect of time to breast cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy on survival outcomes.* Breast Cancer Res Treat, 2021, 187:299.
- 8) Sutton TL, Johnson N, Schlitt A, et al.(2020). *Surgical timing following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer affects postoperative complication rates.* Am J Surg., 2020, 219(5):741-745.
- 9) Tse T, Sehdev S, Seely J, Gravel DH, Clemons M, Cordeiro E, et al. *Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Review of the evidence and conditions that facilitated its use during the global pandemic.* Curr Oncol. 2021, 28(2):1338–47.