



Universidad Nacional Autónoma de México



**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P.**

TITULO

**Cáncer de Mama Triple Negativo: Factores pronósticos
y predictivos en pacientes pre y postmenopáusicas.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. C. ZURATZI DENEKEN HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN ALBERTO SERRANO OLVERA

DRA. RAQUEL GERSON CWILICH

México, D. F. Agosto del 2011





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

CÁTEDRA DE MEDICINA INTERNA



**Cáncer de Mama Triple Negativo: Factores pronósticos y predictivos en
pacientes pre y postmenopáusicas.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. C. ZURATZI DENEKEN HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN ALBERTO SERRANO OLVERA

DRA RAQUEL GERSON CWILICH

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ

Dr. José Halabe Cherem
Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación
Centro Médico ABC

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Centro Médico ABC

Dr. Juan Alberto Serrano Olvera
Asesor de Tesis
Subdirección Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología.
Médico adscrito, Hospital A.B.C.

Dra. Raquel Gerson Cwilich
Asesora de Tesis
Médico adscrita, Centro Médico ABC

Whatever is worth doing,

is worth doing well.

Sir Lord Chesterfield

Agradecimientos

Agradezco a mi madre, la Dra. Concepción Hernández Casas, quien se ha mantenido siempre a mi lado, ayudándome y guiándome. Espero recapacitar siempre cada acto de mi vida. Te quiero mamá.

A mi padre, Archie Deneken Garcés, por su presencia en mi edad adulta, por sus consejos y por su apoyo constante para la realización de mis sueños. Te quiero papá.

Le doy gracias a la Dra. Norma Armendariz Borroel, quien a través de su ejemplo y amistad, me ha enseñado que existe gente buena en el mundo.

Al Dr. Casto Machín Gurría, por haberme acompañado desde el inicio de mi carrera profesional, brindándome su amistad y cariño, y quién me enseñó que *“Los ojos no ven, lo que la mente no sabe”*.

Al Dr. José Halabe Cherem, por conocerme desde “chiquita” y no dejarme abandonada. Gracias, por que con su ejemplo, me ha convencido de que la humildad y la sabiduría van de la mano.

Al Dr. Francisco Moreno y a la Dra. Laura Jáuregui, quienes con su dedicación y esfuerzo día a día, han hecho de nuestro programa de los mejores existentes. Gracias por permitirme ser parte de él.

Gracias infinitas al Dr. Alberto Serrano Olvera, quien con paciencia y mucho trabajo me ayudó de principio a fin con este trabajo.

Gracias también a mis amigos Joaquín Carral, Aurora León, Aarón González y Madga García: por lo vivido, por estar siempre ahí. Su presencia ha sido determinante en mi vida.

Un agradecimiento especial a Nicole Iñiguez y Paul Uribe, amigos invaluable que me han apoyado y acompañado en mis locuras.

Agradezco a todos los que me han brindado su amistad, a todos aquellos que han dejado una huella imborrable en mi memoria y que forman parte de mi pasado.

Agradezco, finalmente, estar viva.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El cáncer de mama representa una enfermedad heterogénea con diversas entidades clínicas y biológicas; su importancia radica en ser el tipo de cáncer más común y la principal causa de muerte en mujeres por cáncer a nivel mundial. Tan sólo en el 2007 se diagnosticaron 1.3 millones de casos nuevos y 465,000 muertes registradas.¹ En la última revisión del Centro Nacional para Estadísticas en Salud de Estados Unidos (NCHS por sus siglas en inglés) se reporta que los tres tumores malignos primarios en la mujer son el cáncer de mama, pulmón y colorrectal, los cuales representan el 52% de los casos. . En relación al cáncer de mama, el NCHS determinó que esta enfermedad representa el 28% (207,090) de todos los casos nuevos de cáncer en la mujer.²

En nuestro país, de acuerdo con el Registro Hospitalario de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología³, el cáncer de mama representa la segunda causa de muerte entre las mujeres adultas de 30 a 54 años de edad⁴, mientras que para el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEGI) en el año 2004 representó el 13.3% de los fallecimientos por cáncer en las mujeres.⁵ En nuestro país se estima se estima que para el 2020 habrá aproximadamente 16,500 nuevos diagnósticos.

El carcinoma mamario afecta a mujeres en una etapa de la vida importante, tanto a nivel laboral, familiar y productivo. La distribución de casos nuevos ocurre en mujeres menores de 50 años (45.5%), mientras que 60% de las mujeres que mueren por esta neoplasia tienen entre 30 y 59 años de edad, grupo poblacional económicamente activo, lo que se traduce en un importante impacto económico.⁶

Etapas Clínicas y Sobrevida

Una vez establecido el diagnóstico de Cáncer de Mama, es necesaria la etapificación para establecer el pronóstico y realizar la toma de decisiones terapéuticas. La clasificación utilizada para la etapificación es la del Comité Americano Conjunto sobre Cáncer (AJCC en inglés): TNM, siendo un acrónimo para Tumor (tamaño), Node (ganglios axilares) y Metástasis. La actualización más reciente corresponde al 2010.,

La clasificación según la 7ma edición del AJCC⁷ muestra los siguientes criterios:

Tumor Primario (T)

Tx Tumor primario no valorable

T0 No hay evidencia de tumor primario

T1s Carcinoma in situ

DCIS Carcinoma ductal in situ

LCIS Carcinoma lobulillar in situ

Tis Enfermedad del pezón de Paget no asociado a carcinoma invasor ni/o carcinoma in situ

T1 Tumor <20mm de diámetro

- T1mi <1mm
- T1a >1 pero < 5mm
- T1b >5 pero <10mm
- T1c >10 pero <20mm

T2 Tumor >20mm y <50mm

T3 Tumor >50mm

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceraciones o nódulos) *La invasión a la dermis se excluye

- T4a Extensión a la pared torácica, excluyendo invasión/adherencia al pectoral
- T4b Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluye “piel de naranja”) de la piel
- T4c T4a y T4b
- T4d Carcinoma inflamatorio

Ganglios Regionales (N)

Clínicos

Nx Ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados

N0 No hay afección

N1 Metástasis a nivel I ipsilateral, ganglios axilares nivel II

N2 Metástasis en nivel ipsilateral I, ganglios axilares nivel II clínicamente fijos; o en ganglios mamarios internos clínicamente detectables sin metástasis ganglionares axilares evidentes

- N2a Metástasis en nivel I ipsilateral, ganglios axilares nivel II fijos entre ellos o a otras estructuras
- N2b Metástasis detectables sólo clínicamente detectables en ganglios ipsilaterales, sin evidencia en nivel I, metástasis axilares nivel II

N3 Metástasis infraclaviculares ipsilaterales (nivel III axilar) con o sin nivel I, involucro en ganglios axilares nivel II, o en mamaros internos ipsilaterales clínicamente detectables con nivel I también evidente, metástasis en ganglios axilares nivel II; o metástasis en ganglios ipsilaterales supraclaviculares con o sin involucro axilar/mamario interno.

- N3a Metástasis en ganglios ipsilaterales infraclaviculares
- N3b Metástasis en ganglios mamaros internos ipsilaterales o en ganglios axilares
- N3c Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Patológicos

pNX Ganglios regionales no pueden ser valorados

pN0 No hay evidencia de metástasis histológicamente

- pN0 (i-) Inmunohistoquímica negativa
- pN0 (i+) Células malignas presentes menores a 0.2mm detectadas por HE o por IH
- pN0 (mol-) Sin evidencia molecular
- pN0 (mol+) Hallazgos moleculares positivos, pero sin metástasis detectables por histología o IH

pN1 Micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios axilares; y/o metástasis en ganglios mamaros internos con metástasis detectadas en ganglio sentinela pero no clínicamente detectables

- pN1mi Micrometástasis (mayores a 0.2 mm y/o más de 200 células pero ninguna mayor a 2 mm)
- pN1a Metástasis en 1-3 ganglios axilares, con al menos una mayor a 2 mm
- pN1b Metástasis en ganglios mamarios internos con micro o macrometástasis detectadas por biopsia de ganglio centinela, pero no detectadas clínicamente
- pN1c Metástasis en 1-3 ganglios axilares y ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por biopsia de ganglio centinela

pN2 Metástasis en 4-9 ganglios axilares; o en ganglios mamarios internos detectados clínicamente en la ausencia de metástasis en ganglios axilares

- pN2a Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos uno mayor a 2 mm)
- pN2b Metástasis en ganglios mamarios internos clínicamente detectados en ausencia de metástasis a ganglios axilares

pN3 Metástasis en 10 ó más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar), o en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectados en la presencia de 1 ó más en nivel I ó II axilares; o en más de 3 ganglios axilares y en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por ganglio centinela pero no clínicamente.

- pN3a Metástasis en 10 ó más ganglios axilares (al menos uno mayor de 2 mm); o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)
- pN3b Metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de 1 ó más ganglios axilares; o en más de 3 ganglios axilares y en mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por biopsia de ganglio centinela
- pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Metástasis a Distancia (M)

M0 Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia.

cM0(i+) Sin evidencia clínica o radiológica, pero con depósitos de células tumorales en sangre, médula ósea y tejido ganglionar extrarregional que no son mayores a 0.2 cm en pacientes asintomáticos.

M1 Metástasis detectables a distancia

Sitio Anatómico/Grupos Pronóstico			
Estadío 0	Tis	N0	M0
Estadío IA	T0	N0	M0
Estadío IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadío IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadío IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

Estadío IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadío IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadío IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadío IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

La frecuencia de las etapas al diagnóstico depende en gran medida de la población estudiada; en los Estados Unidos de Norteamérica hasta 60% de los tumores se diagnostican en etapas tempranas (T1N0M0) mientras que en México la mayoría se presentan en etapas avanzadas y sólo 10% de todos los casos se identifican en etapa I. Esta diferencia se debe en gran parte debido al limitado acceso y a la poca educación de la población en cuanto a salud preventiva (mamografías de pesquisa)⁴.

La etapa clínica de la enfermedad guarda estrecha relación con el pronóstico de supervivencia. La distribución y sobrevida en Estados Unidos por etapa, de los años 2001-2007 están sintetizadas en la tabla siguiente:⁸

Distribución por Etapa y Sobrevida a 5 años por Etapa al Diagnóstico		
Estadío	Distribución en %	Sobrevida a 5 años %
Localizada	60	98.6
Regional	33	83.8
Avanzada (metástasis)	5	23.4
Sin etapificación	2	52.4

En general, para todas las etapas de la enfermedad, las tasas de sobrevida han aumentado, pero algunas precisiones han sido señaladas en función de la edad

de las pacientes: 1) en mujeres de 20 a 34 años la supervivencia aumentó de 78% a 92% y 2) para las mayores de >85 años la supervivencia se estima en 87%. Asimismo, la sobrevida relativa para el estadio I incrementa con la edad, acercándose al 100% para las mayores de 60 años de edad, en comparación al estadio III donde las tasas de sobrevida varían desde 41 a 63% enfrentando peores expectativas aquellas mujeres localizadas en los extremos de la vida.⁹

Factores Pronósticos y Predictivos en Etapas Tempranas

Es necesario distinguir los factores relacionados al pronóstico del cáncer de mama, los cuales no deben ser confundidos con los factores predictores de la respuesta al tratamiento.¹⁰

Un factor *pronóstico* es aquella medida disponible en el momento de la cirugía que se correlaciona con el período libre de enfermedad (PLE) o con la sobrevida general (SG) en ausencia del tratamiento adyuvante y se traduce, como resultado, en la historia natural de la enfermedad.

Un factor *predictivo* es aquella medida que se asocia a la respuesta de un tratamiento específico.

Factores Pronósticos

Diversos elementos clínicos, patológicos, biológicos y genéticos han sido estudiados para identificar aquellas pacientes en riesgo de recurrencia y mayor mortalidad con la intención de aplicar tratamientos complementarios (adyuvantes) que permitan disminuir el riesgo de recurrencia y muerte. Para algunos de éstos factores se ha probado y validado extensamente su influencia en el pronóstico del

cáncer de mama temprano. Aquí se presentan aquellos factores reconocidos internacionalmente:

Estado Ganglionar

El análisis histológico ganglionar continúa siendo el factor pronóstico más importante para el cáncer mamario operable¹¹, siendo un indicador sensible de la sobrevida a largo plazo: las pacientes con ganglios positivos tiene una mortalidad de 4 a 8 veces mayor que aquellas sin involucro ganglionar.¹² En el estudio SEER⁹, resultó más evidente la diferencia en la sobrevida: 98% para pacientes con ganglios negativos, 86.8% para aquéllas con 1-3 ganglios y 65.5% con más de 4 ganglios.

El estadiaje axilar ganglionar es parte importante de la valoración, principalmente para la toma de decisiones en cuanto a la cirugía (radical o conservadora) y a la adyuvancia (quimioterapia). Por simplicidad, se establecieron 4 grupos de riesgo: ganglios negativos, 1-3 positivos, 4-9 positivos y más de 10 ganglios, cada uno con un riesgo de recurrencia diferente. En la actualidad, cabe destacar que la disección axilar ha sido en gran parte sustituida por la biopsia de ganglio centinela, las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network)¹³ lo refiere como el método de estadiaje para estadíos I y II recomendado siempre y cuando haya un grupo experimentado en la cirugía. De resultar positivo o indeterminado, se procede a la disección axilar convencional.

Con respecto a la diferencia entre Triple Negativo (TN) y los demás subtipos, Kaplan y Malmgren²⁷ encontraron que hay menos ganglios positivos (35%) que

en los Triple Positivo (TP) (44%) y en los que tienen amplificación de HER2 (53%).

Tamaño Tumoral

El tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos más fuertes, su valor pronóstico logra tener influencia incluso después de 20 años de seguimiento¹² y para pacientes con ganglios negativos podría representar el factor determinante para el inicio de quimioterapia.¹⁰

Un estudio del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI)⁹ que analizó alrededor de 302,763 casos, demostró estrecha relación entre estadio y tamaño tumoral, 59.5% de los tumores localizados medían 17 mm o menos, comparados con 7% de aquellos con metástasis a distancia. Además, destaca la relación directa con el involucro ganglionar ya que más del 60% de las mujeres con tumores mayores a 54 mm tienen ganglios positivos al momento del diagnóstico.

De los subgrupos, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) parece guardar mayor relación con tumores de mayor tamaño (promedio 2.79 cm en el estudio de Kaplan²⁸).

Tipo y Grado Histológico

Los tipos histológicos relacionados a mejor pronóstico son los subtipos tubular, mucinoso y cribiforme, teniendo una sobrevida a 10 años del 80%, comparada con los subtipos más comunes (lobulillar, ductal) que se encuentra en un 50%.

De todos los subtipos, el que tiene peor pronóstico es el inflamatorio ya que reviste tasa de sobrevida de 30%.¹²

En cuanto al grado histológico y/o diferenciación, una escala aceptada para realizar dicha evaluación es la de Scarff-Bloom-Richardson que califica el índice mitótico, diferenciación y pleomorfismo, según esta escala se observa que a mayor grado existe peor pronóstico y menor sobrevida.

Invasión Linfovascular

La invasión vascular y linfática peritumoral ha demostrado ser un factor de riesgo para recurrencia local y a distancia; se estima que la tasa de recurrencia para casos con invasión positiva es de aproximadamente 38% comparada con 22% en los negativos.¹⁰ Por lo anterior, la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática se considera un importante e imprescindible factor pronóstico, principalmente en mujeres con cáncer de mama y ganglios negativos.¹²

Factores Pronósticos y Predictivos

Algunos factores no solo tienen la capacidad de establecer el pronóstico; además, ellos tienen capacidad de predecir la respuesta y/o sensibilidad al tratamiento de quimioterapia o terapia molecular. Actualmente, se reconocen 2 grupos de factores con esta doble capacidad, entre ellos:

Receptores de Estrógeno y Progesterona

Desde 1990 cuando se comenzó a determinar por inmunohistoquímica la presencia de estos receptores hormonales (RH), se observó que la sobrevida

relativa es mayor en aquellas pacientes con RH positivos (diferencia de 10% observada en el protocolo B-06 del Proyecto de Cirugía y Adyuvancia para Mama e Intestino de Estados Unidos, o NSABP¹⁴).

La presencia de RH es entonces un factor predictivo para el beneficio de tratamiento con tamoxifeno y raloxifeno, con uso principalmente en mujeres premenopáusicas, (al ejercer efectos antiestrogénicos a nivel mamario) demostrando que 5 años del mismo reduce el riesgo de recurrencia hasta en un 47%. Los inhibidores de aromatasa, tales como el letrozol y anastrozol, se usan de forma preferente en mujeres postmenopáusicas (debido al origen extramamario de estrógenos).

Independientemente del tratamiento recibido, las pacientes con RH positivos tienen mejor pronóstico con respecto a aquéllas con RH negativos: sobrevida general a 5 años 91-94% comparado con 81%.²⁷

HER2/neu

HER2 es un protooncogen de la familia de los receptores de crecimiento que incluye, entre otros, al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ERBB3 (HER3) y ERBB4 (HER4). Al no tener HER2 un ligando que se una de forma directa, su actividad depende de la heterodimerización de otros, principalmente HER3.

La amplificación y/o sobreexpresión de este protooncogen se encuentra hasta en 20% de los casos nuevos, caracterizándose por un curso clínico más agresivo y una sobrevida menor; sin embargo, su identificación facilitó el desarrollo de anticuerpos contra este receptor, tales como el trastuzumab. El trastuzumab ha

demostrado ser efectivo en el contexto adyuvante, reduciendo el riesgo de mortalidad y recurrencia en pacientes con estadio temprano^{15, 16} así como el lapatinib, que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes que han progresado a pesar del tratamiento con trastuzumab¹⁷.

La sobreexpresión de este protooncogen se asocia a una supervivencia menor con mayor tasa de recidiva¹⁸, viéndose predominantemente en pacientes con ganglios positivos (en caso de ganglios negativos, la asociación no es significativa y es más variable). La razón de este peor pronóstico puede deberse a la coexistencia de mutaciones en p53, infiltración linfática y una tasa mitótica alta, entre otros, que son todos factores de mal pronóstico. Se ha observado además que esta mutación puede conferir cierta quimiorresistencia a los alquilantes y conferir cierto beneficio a las antraciclinas.¹⁰

Otros factores

Además de los a expuestos, también se han incluido:

- Índice mitótico. Indicador de proliferación, ha demostrado ser una herramienta útil en determinar la supervivencia en general, en pacientes con ganglios negativos y un Índice >10 la supervivencia es de aproximadamente 80%.¹⁸
- Ploidía del ADN. En algunos estudios se ha encontrado como factor pronóstico para supervivencia y período libre de enfermedad, sin embargo, no ha podido establecerse de forma contundente.
- Ki-67. Antígeno de proliferación celular que se expresa en todas las fases del ciclo celular excepto en la G0. En un metanálisis publicado en el año

2007, de Azambuja y colaboradores¹⁹ concluyeron que es importante la estimación de la actividad proliferativa mediante el antígeno Ki-67 ya que este marcador mantiene una asociación significativa con el riesgo de recurrencia y muerte.

- **Análisis de microarreglos.** Recientemente se han desarrollado perfiles de expresión genéticos que se relacionan con el pronóstico y la respuesta a los tratamiento del cáncer de mama en etapas tempranas, entre ellos Oncotype DX® y MammaPrint®. Hasta el momento, el único perfil disponible en México es Oncotype el cual analiza la expresión de 21 genes y reporta una puntuación que se traduce en el riesgo de recurrencia a 10 años, este perfil genético se sugiere determinarlo en casos con cáncer de mama en etapa I – IIA, HER2 negativo, ganglios negativos o 1 – 3 positivos y receptores hormonales con expresión positiva. ^{.20}
- **Edad.** La edad de presentación se ha asociado con la sobrevida: los tumores son de alto riesgo (grado histológico alto, invasión linfática, etc) en mujeres más jóvenes, presentándose a su vez mayor tasa de falla a la lumpectomía e incluso a la mastectomía. También es importante destacar que las pacientes con TN tienden a ser más jóvenes (<50 años).²⁴ El subtipo de cáncer también es distinto dependiendo de la edad: mujeres

Papel de la Quimioterapia Adyuvante en Cáncer Mamario temprano

La quimioterapia adyuvante reduce de forma significativa las tasas de recurrencia y muerte en cáncer de mama temprano. Ya que esta entidad tumoral representa a una enfermedad heterogénea, con múltiples presentaciones

moleculares, es fundamental establecer el riesgo real de recurrencia en estadios tempranos dependiendo de los factores predictivos (RH, HER2) y factores pronósticos tradicionales (tamaño tumoral, involucro ganglionar, etc.).

Desde los inicios de la quimioterapia, en 1960, con el esquema CMF hasta los esquemas más recientes con antraciclinas, taxanos y trastuzumab, se han realizado numerosos ensayos clínicos aleatorizados diseñados para determinar el papel del tratamiento adyuvante sobre la reducción en el riesgo de recurrencia y muerte, sin embargo, dichos tratamientos pueden inducir efectos tóxicos adversos tan serios como la muerte del paciente por lo que es necesario determinar aquellas poblaciones que tendrán un claro y absoluto beneficio de la terapia adyuvante y aquellos que no mejoraran más sus expectativas y que pueden prescindir de sus efectos deletéreos. ²¹

Esquemas de Quimioterapia

Diversos estudios a finales de la década de 1960 comprobaron la eficacia de la adyuvancia en pacientes con ganglios positivos: el primer esquema que demostró disminución el riesgo de recurrencia y muerte incluía Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-florouracilo (CMF).

Posteriormente, se desarrollaron las diversas combinaciones con antraciclinas, mismas que demostraron su superioridad comparadas con el esquema CMF. A comienzos de la década de 1990, los taxanos fueron agregados al tratamiento adyuvante, aumentando el período libre de enfermedad y la sobrevida en general

con mejores respuestas en pacientes de alto riesgo (5 y 3% respectivamente)²², si bien resulta en mayor toxicidad.

Los esquemas aprobados para el tratamiento adyuvante son los siguientes:

Sin Trastuzumab (para pacientes con HER2 negativo)

- TAC: Docetaxel/Doxorrubicina/Ciclofosfamida.
- AC a dosis densa: Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Paclitaxel cada 2 semanas
- AC: Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Paclitaxel semanal
- TC: Docetaxel/Ciclofosfamida
- AC: Doxorrubicina/Ciclofosfamida

Con Trastuzumab (para pacientes con HER2 positivo o amplificado)

- AC: Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab
- TCH: Docetaxel/Carboplatino + Trastuzumab

Biología del Cáncer de Mama

CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO (CMTN)

Por muchas décadas, el cáncer de mama sólo se clasificaba por tipo histológico, grado y expresión de receptores hormonales (RH). Incluso, previamente en

nuestro país, no se daba importancia a la determinación de los mismos y se daba tratamiento empírico hormonal sólo a la población postmenopáusicas.²³

Posteriormente debido al éxito del trastuzumab en ensayos clínicos, la búsqueda de expresión de HER2 es parte integral del análisis patológico.²⁴ Gracias a la identificación de estos subtipos de pacientes, se han podido desarrollar tratamientos específicos.

Desde el estudio de Perou et al²⁵ ha surgido un gran interés en cuanto a su clasificación y, más aún, a su comportamiento y desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. En ese estudio pionero, se hace mención a 5 subtipos de cáncer de mama, basándose en sus características moleculares, los cinco subtipos sintegrados son: 1) los tumores muestran una gran variación en sus patrones de expresión genética, 2) los diferentes grupos de genes tienen patrones independientes de expresión y 3) existen relaciones especiales entre genes y tumores así como conexiones de genes específicos con tumores específicos.

De la misma forma, es importante que no confundamos los subtipos moleculares con la clasificación de cáncer que depende de expresión de ER y HER2 a través del estudio inmunohistoquímico.

El cáncer de mama triple negativo (TN) es aquel que se define como la ausencia a la Inmunohistoquímica (IH) de receptores de estrógeno (ER) y de progesterona (PR) además de la expresión negativa del HER2 (receptor humano de factor de crecimiento epidérmico por sus siglas en inglés) o bien la amplificación negativa mediante la prueba de FISH.

Resumiendo, el cáncer triple negativo es una entidad especial ya que es uno de

los subgrupos más relevantes por la falta de tratamiento específico y por su comportamiento clínico agresivo²⁶, además de que se observa principalmente en pacientes jóvenes premenopáusicas.

En diversos estudios, se ha demostrado prevalencia del CMTN entre 12 y 15%²⁷; en el centro Médico ABC se encontró en 12.7%.²⁸ Estas pacientes son propensas a un aumento significativo de tener recurrencia a distancia y muerte (cuando se le compara con pacientes con triple positivo²⁹), con el pico en los primeros 3 años de iniciado el tratamiento y la mayoría de las muertes en los primeros 5 años.³⁰ De la misma manera el CMTN se ha detectado principalmente en mujeres jóvenes, contribuyendo así al gran impacto de esta enfermedad sobre la población económicamente activa. La histología del CMTN incluye típicamente carcinomas ductales de alto grado, tumores de mayor tamaño, con tasa de proliferación alta y necrosis.

En cuanto al tratamiento adyuvante para el CMTN las posibilidades son limitadas, ya que no hay recomendaciones sobre esquemas específicos para el CMTN, si bien se ha observado altas tasas de respuesta al tratamiento neoadyuvante con antraciclinas y taxanos.²

Perfil genético en el cáncer de mama

Actualmente se ha logrado clasificar al cáncer mamario de manera molecular, basándose en rangos de expresión continua de miles de genes (microarreglos moleculares). De esta forma, los tumores pueden ser clasificados ya sea por productos de transcripción que tienden a segregarse de forma conjunta (no

supervisado) o asignados por un punto final, llámese pronóstico o la respuesta al tratamiento (supervisado).

En el 2000, Perou y colaboradores demostraron que el cáncer de mama podía clasificarse en grupos moleculares distintos: identificó 534 genes que definen 5 subtipos biológicos de cáncer, caracterizándose los 2 primeros en tener RH:

- Luminal A
- Luminal B
- Basal (HER2 negativo, citoqueratinas 5 y 17 +)
- HER2 positivo (ERBB)
- Normal

Dentro de sus conclusiones, el grupo de Perou destacó la existencia de una gran variación en los patrones de expresión genética, esta variación es multidimensional (diversos sets de genes muestran patrones independientes) y que estos patrones reflejan conexiones de ciertos genes con ciertos tumores.

Estos subtipos de expresión genética permitieron conocer variaciones en crecimiento, vías de señalización específicas y la composición tumoral de forma independiente a las características clínicopatológicas. La importancia de determinar el subtipo biológico del cáncer de mama radica en la elección de la quimioterapia así como la respuesta esperada a la misma.

Cáncer de Mama Subtipo Basal

Este tipo de carcinomas, que constituyen aproximadamente el 15% de los tipos de cáncer, recibe su nombre porque las células tumorales expresan genes

encontrados en células mioepiteliales normales. Existen 2 tipos de células epiteliales: basales (y/o mioepiteliales) y luminales, las cuales se distinguen mediante IH siendo las basales positivas a las citoqueratinas 5/6 y las luminales a 8/18. Los tumores tipo basal luego entonces, tienen IH+ para queratinas 5/6 y 16, además de carecer de forma característica de la expresión de RH y HER2.

Las características del cáncer mamario subtipo basal se enlistan a continuación:

- Edad promedio de presentación: 47-55 años (usualmente premenopáusicas).
- En su mayoría ductales, de alto grado histológico, con grandes zonas de necrosis, alto índice mitótico (asociado a altos niveles de genes proliferativos), infiltrado linfocítico.
- Estos tumores tienen expresión baja de queratinas luminales y aumento en los marcadores mioepiteliales (p63, SMA, CD10)²⁶.
- Muy mal pronóstico en general con mayor riesgo de recurrencia temprana a distancia: de forma característica diseminan más frecuentemente vía hematogena hacia cerebro y pulmón.³¹

TN y Subtipo basal

Hay cierta tendencia a equiparar el TN con el subtipo basal, no todos los tipos basales son triple negativo y que de igual forma, los tumores triple negativo son una entidad heterogénea en la que predomina (sin ser la única) el subtipo basal:

- 15-45% del tipo basal expresan RE y 14% HER2.

- 16-44% de los triples negativos no expresan marcadores basales: CK5/6 y 14.³²

Hasta el momento el estándar de oro para la identificación de los tumores basales es el perfil genético, sin embargo, debido a su alto costo y por cuestiones de tipo técnico, es poco probable que sea utilizado de forma generalizada en un futuro inmediato. Como alternativa al análisis genético, se ha propuesto que las características de expresión proteica basada en la IH pueden servir para identificar al subtipo basal.

Sabiendo que es difícil hacer un análisis genético y por lo anterior ya comentado, Rahka²⁶ propone los siguientes criterios histopatológicos:

- Grado 3 tumoral
- Tipo histológico (ductal, medular o metaplásico)
- Arquitectura tumoral IH de TN (margen invadido, necrosis, patrón de crecimiento sólido, alto nivel de anaplasia, índice mitótico alto).
- Perfil TN
- Utilización de al menos 2 marcadores basales: CK5/6, CK14, CK17 y EGFR.

Esto es importante ya que algunos TN tienen el subgrupo molecular tipo normal, y este subtipo tiene en general mejor pronóstico que el basal aunque pueden no responder a quimioterapia neoadyuvante.

En suma, podemos afirmar que es un error asimilar como sinónimo el cáncer de mama TN con el subtipo basal: ambos representan un grupo heterogéneo de una misma enfermedad.

JUSTIFICACION

Actualmente, se reconoce al cáncer de mama con inmunofenotipo triple negativo como una entidad relacionada a menor edad (45 - 49 años) y mayor agresividad establecida por su elevada frecuencia de recurrencia sistémica y de mortalidad así como por la ausencia de terapias específicas para su tratamiento adyuvante y/o primario. Recientemente, hemos detectado algunos casos de mujeres post-menopáusicas (> 50 años) con cáncer de mama catalogados como triple negativo. Hasta el momento, no hay información acerca de las características clínico-patológicas y del pronóstico en función de la edad y el cáncer mamario triple negativo.

Cabe destacar además, que si bien se han diseñado varios esquemas de tratamiento para pacientes con receptores hormonales positivos y HER2+, no existe alguno aún para el llamado Triple negativo

CONTRIBUCION DEL PROYECTO CON EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO

Los resultados derivados de éste estudio pueden establecer características clínico-patológicas específicas y del pronóstico en los grupos de mujeres, menores y mayores de 50 años, afectadas por el cáncer de mama triple

negativo. Esta contribución aportará información novedosa no descrita previamente.

OBJETIVOS

Objetivos generales:

Evaluar las características clínico-patológicas en mujeres con cáncer de mama triple negativo.

Determinar la frecuencia de recurrencia y mortalidad en mujeres con cáncer de mama triple negativo.

Objetivos específicos:

Establecer las características clínico-patológicas del cáncer mamario triple negativo en mujeres menores y mayor de 50 años.

Determinar la frecuencia de recurrencia y mortalidad en mujeres menores y mayores de 50 años de edad con cáncer de mama triple negativo.

HIPOTESIS

H0: No hay diferencia en de las características clínico-patológicas, frecuencia y patrones recurrencia y supervivencia global de las mujeres menores y mayores de 50 años, con cáncer de mama triple negativo.

H1: Las características clínico-patológicas, patrones de recurrencia y supervivencia global de las mujeres menores y mayores de 50 años con cáncer de mama triple negativo son diferentes.

METODOLOGIA

Se realizó revisión de expedientes de todos los casos con cáncer de mama triple negativo atendidos y tratados por tres médicos especialistas en el Centro Médico ABC entre enero del 2000 y diciembre del 2010.

Pacientes

Se utilizaron los siguientes criterios para seleccionar e incluir los casos en el presente estudio:

- Mujeres con cáncer de mama confirmado.
- Etapa clínica I, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IIIC.
- Atendidas y tratadas en el Centro Médico ABC (RG, AV y AS) entre Enero del 2000 y Diciembre del 2010, ya sea con la secuencia:
- Cirugía seguida de terapia adyuvante (quimio, radioterapia, terapia hormonal o biológica).

- Quimioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía/radioterapia → terapia adyuvante (quimio, terapia hormonal o biológica).
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico realizado y disponible.
- Inmunofenotipo triple negativo (receptores de estrógenos, progesterona y HER2 negativo).

Se excluyeron los casos con:

- Inmunofenotipos distintos al cáncer mamario triple negativo.
- Casos en los que el cáncer de mama evaluado fue identificado como segunda neoplasia mamaria.
- Aquello casos con insuficiente información clínica.
- Ausencia de información patológica acerca del tumor primario.
- Ausencia de información del estado de los receptores de estrogénicos, de progesterona y de la onco-proteína HER2.
- Diagnóstico de carcinoma in situ.
- Histología distinta al carcinoma ductal o lobular.
- Diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio.
- Etapa clínica > IIC al momento del diagnóstico inicial.

Definiciones

Cáncer de mama triple negativo:

Esta entidad fue definida como la inmunoexpresión negativa de los receptores estrogénicos (RE) (< 5% de células tumorales) y receptores de progesterona (RP) (< 7% de células tumorales) y la oncoproteína HER2 (intensidad de la inmunomarcación considerada como 0+, 1+ o 2+, en relación a los lineamientos estandarizados internacionales, o bien amplificación negativa (< 2.2 copias) mediante la técnica de hibridación fluorescente in situ [FISH por sus siglas en inglés]. Actualmente, se recomienda que los casos HER2 positivo 2+ sean revisados a través de FISH; en éste estudio se capturó el resultado de FISH cuando estuvo disponible.

Grupo 1 (mujeres < 50 años): Mujeres menores de 50 años con cáncer de mama triple negativo.

Grupo 2 (mujeres > 50 años): Mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama triple negativo.

Aspectos técnicos del análisis inmunohistoquímico

Se realizó estudio inmunohistoquímico en los cortes de tejido embebido de parafina, obtenidos del tumor primario, para detectar los marcadores biológicos. En los bloques de parafina se realizaron cortes de 2 micras que se montaron en un control positivo y otro negativo con incubación a 60 grados por

30 minutos. Posteriormente, se procedió al desparafinado mediante 2 lavados de xilol, 2 más de alcohol absoluto al 96% y más tarde se rehidrataron con agua destilada. La recuperación de proteínas se llevó a cabo mediante la aplicación de solución de citrato amortiguadora, exposición a altas temperaturas, enfriamiento, lavado, reincubación y reamortiguación. Para obtener el bloque de proteínas se empleó peróxido de hidrógeno, seguido de la exposición a los anticuerpos primarios con RE, RP, HER2, p53, KI67 y CD31, tabla I. Para conseguir la fijación y amplificación de la respuesta se expusieron a un anticuerpo secundario biotinado seguido de lavado para posteriormente conseguir la formación de complejos con estreptoviridina; el revelado se realizó con diaminobenzidina y aplicación de cromógenos y la de contraste con hematoxilina de Meyer. La técnica fue auxiliada por un aparato de inmunotinción automática, DAKOautostainer, DAKO, California, USA; tabla 1.

Los criterios de positividad para cada una de las pruebas realizadas fueron: 1) RE inmunotinción nuclear > 5% de las células tumorales; 2) RP inmunotinción nuclear > 7% de las células tumorales; 3) HER2 tinción membranal, 3+ en intensidad; 4) p53 tinción nuclear positiva; 4) Ki67 tinción nuclear > 5% de las células tumorales; 5) CD31 tinción citoplásmica > 17 vasos por campo 40X. (Tabla 1 en anexo)

Variables colectadas en el estudio

En cada caso y en ambos grupos se registran, categorizan y comparan las siguientes variables:

Variable	Definición	Tipo
Edad	Número de años de la paciente al diagnóstico del cáncer de mama	Numérica continua
Diagnóstico	Fecha del diagnóstico del cáncer de mama	Intervalo
Estado menopáusico	Pre-menopáusico: mujeres aún menstruantes. Post-menopáusico: mujeres con cese total de la menstruación	Dicotómica
Historia familiar	Negativa: sin antecedentes de cáncer mamario Positiva: con familiares diagnosticados con cáncer de mama	Dicotómica
Consanguinidad	Grado de parentesco entre el familiar con diagnóstico de cáncer de mama y la paciente. Categorizado como primer grado (padre, madre, hermanos o hijos) o segundo grado (primos, tíos o sobrinos)	Dicotómica
Paridad	Número de embarazos a término de la paciente con cáncer de mama.	Numérica discontinua
Edad al primer embarazo	Número de años de la paciente con cáncer de mama al primer embarazo a término.	Numérica discontinua
Anticonceptivos	Historia positiva o negativa de la utilización de anticonceptivos por la paciente con cáncer de mama.	Dicotómica
Comorbilidad	Ausencia o presencia de otras entidades nosológicas, previas o concurrentes al diagnóstico de cáncer de mama (Obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, cardiopatías, disrritmias, neoplasias previas distintas al cáncer mamario, enfermedades tiroideas, renales, hepáticas, reumatológicas, etc).	Dicotómica
Tabaquismo	Hábito de fumar cigarrillos, tabaco o puros. Se evaluará el número de cigarrillos fumados al día y se registrará el número de años que la paciente ha mantenido el hábito tabáquico.	Dicotómica y numérica discontinua.
Etapa clínica	Fase del cáncer mamario determinado en función del tamaño tumoral, número de ganglios axilares afectados por células	Ordinal

	metastásicas y la ausencia o presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Se emplea la clasificación TNM-AJCC.	
Tamaño tumoral	Dimensión del tumor, estimada en milímetros.	Numérica continua
Estado ganglionar axilar	Ausencia o presencia de células malignas metastásicas localizadas en los ganglios axilares obtenidos a partir de la disección ganglionar axilar o mediante estudio del ganglio centinela. Además, se cuantifica en número de ganglios reportados como positivos.	Dicotómica y numérica continua
Histología	Variedad tisular identificada para el origen de la célula neoplásica. Considerada ductal, lobulillar, medular, tubular, etc.	Dicotómica y ordinal
Invasión vascular y/o linfática	Ausencia o presencia de afectación vascular y/o linfática por células neoplásicas.	Dicotómica
Receptores estrogénicos	Expresión positiva o negativa de los RE en función del porcentaje de núcleos tenidos.	Dicotómica y numérica discontinua
Receptores de progesterona	Expresión positiva o negativa de los RP en función del porcentaje de núcleos tenidos.	Dicotómica y numérica discontinua
Oncoproteína HER2	Expresión positiva o negativa del HER2 mediante estudio inmunohistoquímico.	Dicotómica
Proteína p53	Expresión positiva o negativa de p53.	Dicotómica
Ki67	Expresión positiva o negativa del antígeno Ki67, se registra el porcentaje de núcleos celulares tenidos.	Dicotómica y numérica discontinua
Angiogénesis	Expresión positiva o negativa del antígeno CD31 en el citoplasma de las células malignas. Se cuantifica el número de vasos formados x un campo de 40X.	Dicotómica y numérica discontinua
Cirugía	Mastectomía radical modificada o cirugía mamaria conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía) realizada, según el informe de patología	Dicotómica
Terapia	Tratamiento local o sistémico aplicado después	Ordinal

adyuvante	de la cirugía mamaria, ya sea radioterapia, terapia hormonal (tamoxifen o inhibidores de la aromataasa) o quimioterapia citotóxica o terapia biológica con Trastuzumab.	
Recurrencia	Reactivación de la enfermedad tumoral después de un periodo > 6 meses libre de enfermedad. Se registra el número y sitios anatómicos afectados por la enfermedad recurrente,	Dicotómica y ordinal
Quimioterapia neoadyuvante	Programa de quimioterapia empleado como primera modalidad de tratamiento para cáncer de mama localmente avanzado (etapas IIB – IIIC) seguido por un tratamiento local definitivo (cirugía o radioterapia).	Dicotómica
Tiempo a la recurrencia	Tiempo transcurrido desde la resección quirúrgica al momento de la identificación de la recurrencia.	Numérica discontinua
Supervivencia global	Periodo cursado desde el diagnóstico original y el momento de la muerte, relacionada o no a la neoplasia.	Numérica discontinua

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se emplearon los métodos de la estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, moda, mediana) y de dispersión (desviación estándar). Para realizar la comparación de variables se utilizarán las siguientes pruebas estadísticas:

Variables dicotómicas: Chi-2 (χ^2), tabla 2x2, o prueba exacta de Fischer.

Variables ordinales: Chi-2, tabla 3x2, o prueba U de Mann-Whitney

Variables numéricas continuas: T de Student y/o Kruskal-Wallis.

Variables numéricas discontinuas: T de Student.

Para ambos grupos el tiempo a la recurrencia y de supervivencia global será evaluado a través de las curvas Kaplan-Meier con el método actuarial, las diferencias serán analizadas mediante la prueba de rangos logarítmicos (log Rank test).

Resultados

En el periodo de estudio se identificaron 70 casos con el inmunofenotipo triple negativo, de ellas se descartaron 28 pacientes por datos insuficientes para el análisis o bien por ausencia de confirmación de la amplificación negativa del HER en casos informados como positivo 2+ a través de IH.

El total de pacientes incluidas en este estudio comprendió 42 mujeres con CMTN; las características demográficas y factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama en éstas 42 pacientes se muestran en la tabla 2. La edad promedio de las 42 mujeres fue 52.4 años y predominaron las > 50 años, 57.1% (Gráfica 1). Registramos historia familiar positiva a neoplasia en el 50% de los casos, el grado de consanguinidad fue de primer grado el 38% de los casos positivos. Por otra parte, la mayoría de los casos 68% fueron mujeres multíparas, con edad promedio al primer embarazo de 23.3 años. Treinta y ocho por ciento de las 42 mujeres reconoció haber utilizado anticonceptivos previamente al diagnóstico del cáncer mamario, Además, registramos otras comorbilidades, es decir la presencia simultánea de otras entidades nosológicas al cáncer de mama, en 10 casos de las jóvenes y en 17 de las mayores de 50 años. (26%), siendo la mayor de éstas (17%) la Hipertensión Arterial Sistémica. El tabaquismo positivo no representó un porcentaje destacable (24%).

Para cumplir con los objetivos de este estudio, se analizaron las características clínico-patológicas y comportamiento tumoral por grupo etáreo. En el grupo 1 (< 50 años) se integraron 18 casos (42.86%), mientras que en el grupo 2 (>50 años) se incluyeron 24 casos (57.14%), los resultados se muestran en la tabla 3. La media de edad fue diferente entre los grupos, en el primero fue 39.3 ± 5.6 años

comparada con 62.5 ± 9.8 años, $p > 0.000$. La proporción de casos en las categorías del tamaño tumoral – según la clasificación AJCC-TNM – fue similar en ambos grupos; notamos predominio del T1 (T1a,b,c) en los dos grupos, 55.5% y 66.6% para el primero y segundo, respectivamente; sin diferencia estadística. En relación al estado ganglionar axilar, no encontramos diferencia entre los grupos 1 y 2, encontrando menos de 4 ganglios positivos al momento del diagnóstico en 77 y 67%, respectivamente.

Respecto del estadio clínico, ambos grupos mostraron similitud en la distribución por estadios. Notamos predominio de los estadios más tempranos (I y II) en ambos grupos, 61.1% y 66.6% respectivamente. De igual forma, la proporción de casos con enfermedad en estadios considerados como localmente avanzados (IIB – IIIC) fue similar entre los grupos, 38.8% y 33.3%, sin diferencia estadística. Por otra parte, el tipo histológico ductal fue el más frecuente en los dos grupos, seguido por el carcinoma lobulillar. En este estudio la presencia de invasión vascular/linfática fue informada en 8 casos del grupo 1 (53.3%) y en 7 del grupo 2 (29.1%), $p > 0.05$, pero acotamos que poco más de la mitad de los casos en ambos grupos carecieron de ese dato.

Desde el punto de vista biológico, en ambos grupos observamos aumentada proliferación celular (alto nivel de expresión del Ki-67). Entre las <50 años el promedio de expresión fue $50.1 \pm 30.1\%$, mediana 47.5, mientras que en las > 50 años fue $54.9 \pm 25.6\%$, mediana 57, $p = 0.631$. Tanto los receptores de estrógenos y progesterona fueron negativos en todos los casos estudiados; sin embargo, destacamos que el reporte de éstos receptores fue informado cualitativamente en el 44.4% y 58.3% en cada grupo. En los casos en que se obtuvo un reporte

cuantitativo, se estimó promedio de $0.37 \pm 0.78\%$ y $1.3 \pm 1.7\%$ de expresión en el primero y segundo grupo. La onco-proteína HER2 fue negativa en todos los casos, 10 casos (55.5%) del grupo 1 y 11 (45.8%) del grupo 2 tuvieron un reporte cualitativo; observamos similar proporción de casos en ambos grupos cuando se evaluó la intensidad de expresión del HER2, de acuerdo con los lineamientos internacionales (0+, 1+ y 2+), pero no hubo diferencia estadística. Los casos con expresión de HER2 2+ fueron confirmados como negativos mediante la prueba de FISH. En relación a la proteína p53, el 81.2% de las menores y 70.5% de las mayores de 50 años mostraron expresión positiva, $p=0.758$.

Las modalidades terapéuticas empleadas para cada grupo se muestran en la tabla 4. La mastectomía radical modificada fue la técnica más frecuentemente utilizada en las mujeres jóvenes (55.5%) mientras que la cirugía conservadora lo fue para mas mayores de 50 años (54.1%), $p=0.545$. La radioterapia se empleó en el 50% de los casos del grupo 1 y en 2 tercios del grupo 2. La principal indicación para emplear la radioterapia fue la adyuvancia posterior a la cirugía conservadora, aunque algunos casos del grupo 2 también recibieron radioterapia como parte del manejo multimodal debido a carcinoma en fase localmente avanzada. La quimioterapia se aplicó a la totalidad de las pacientes en ambos grupos; sin embargo, esta fue con indicación adyuvante en 14 (77.7%) del primero y 17 (70.8%) el segundo grupo; en los restantes casos de ambos grupos, la quimioterapia tuvo indicación neoadyuvante, es decir previo a la cirugía por cáncer de mama localmente avanzado. Los esquemas de quimioterapia que se utilizaron con mayor, como terapia adyuvante, fueron integrados por fármacos

antracíclicos y/o taxanos, 92.8% y 85.7%, respectivamente, $p= 0.843$. La quimioterapia neoadyuvante se aplicó con esquema doxorrubicina/ciclofosfamida en 3 de 4 pacientes del grupo 1, la otra recibió FAC; mientras que en el segundo grupo los esquemas de neoadyuvancia fueron diversos, como se muestra en la tabla 4, aunque predominaron los esquemas basados en antraciclina.

En este estudio detectamos enfermedad recurrente en 6 casos (33.3%) del primer grupo y 9 (37.5%) del segundo, tabla 5. La distribución de los sitios anatómicos de recurrencia fue similar en los grupos, $p > 0.05$; sin embargo, entre la menores de 50 años notamos predominio de la afectación de sitios viscerales (hígado, pulmón y/o cerebro) en el 83.3% de los casos, mientras que en las mayores de 50 años predominó la enfermedad considerada de bajo riesgo (ganglios regionales, recurrencia local y metástasis óseas). Entre las pacientes del primer grupo se detectó mayor frecuencia de un solo sitio de afectación, en 5 de 6 casos con recurrencia, mientras que 4 de 5 mujeres tuvieron 2 o más sitios recurrentes entre las mayores de 50 años. Durante el estudio, se registraron 5 defunciones (27.7%) en las pacientes del primero y 4 (16.6%) del segundo.

La mediana del tiempo libre de enfermedad fue 58 meses en el grupo 1, rango 1 – 116 meses, mientras que esta fue 40 meses en el grupo 2, rango 1 – 132 meses; sin embargo, no se observó diferencia estadística [$p= 0.468$, IC95% - 15.8 – 33.8], figura 1 (curva de Kaplan-Meier para recurrencia). No obstante, aparentemente, el tiempo a la recurrencia fue menor entre las menores de 50 años, 4.5 vs 10 meses, $p= 0.865$. Tampoco observamos diferencia en el tiempo de supervivencia en ambos grupos, entre las premenopáusicas se registró mediana 60.5 meses

(rango 6 – 116) en comparación al grupo de mayores de 50 años con 47 meses (rango 1 – 112) [p= 0.425, IC95% -13.39 – 31.19], figura 2 (curva de Kaplan-Meier para supervivencia). Sin embargo, el tiempo de supervivencia fue menor entre las mujeres < 50 años fallecidas en comparación al de las > 50 años, 15 vs 27.5 meses, respectivamente; p= 0.677. El número de defunciones en el grupo 1 fue de 5 pacientes (27.7% de esa población) y 4 pacientes en el grupo 2 (16.65). (Gráfica 7)

Discusión

Este es el primer análisis que intenta caracterizar el comportamiento del cáncer de mama triple negativo en relación a grupos etáreos. En este estudio no observamos diferencias en el comportamiento de los factores clínico-patológicos, tratamiento, recurrencia y supervivencia de las mujeres menores y mayores de 50 años con cáncer de mama triple negativo. Sin embargo, algunas apreciaciones incipientes deben ser destacadas:

- 1) La edad promedio de la población total analizada fue 52.2 años, la de las menores fue 39.3 y la de las mayores de 50 años fue 62.3 años.
- 2) Predominaron las etapas tempranas del cáncer mamario, en ambos grupos.
- 3) Existe elevada proliferación celular y expresión positiva de p53, en ambos grupos.
- 4) En proporción considerable, los reportes de inmunohistoquímica solo ofrecen resultados cualitativos.

- 5) Más de tres cuartas partes de las pacientes con cáncer de mama triple negativo reciben quimioterapia con antraciclinas y/o taxanos.
- 6) La enfermedad recurrente se presenta en más del 30% de los casos, en ambos grupos, a pesar del predominio de las etapas tempranas del cáncer.
- 7) La recurrencia del cáncer mamario triple negativo entre las menores de 50 años principalmente afecta sitios viscerales mientras que en las mayores de 50 años los principales sitios anatómicos de recurrencia son a nivel local y óseo.
- 8) El tiempo a la recurrencia parece ser menor entre las mujeres jóvenes en comparación con las post-menopáusicas, 4.5 vs 10 meses.
- 9) La mortalidad por cáncer de mama triple negativo es mayor en las mujeres jóvenes que en las mayores de 50 años, 27.7% vs 16.6%.
- 10) El tiempo de supervivencia entre las jóvenes es menor en comparación con las mujeres mayores de 50 años, 15 vs 27.5 meses.

Estas observaciones son similares a las descritas en la literatura internacional para los casos tipificados como triple negativo^{33 34 43}. En México, actualmente, se han publicado los resultados de dos estudios que valoraron el comportamiento de éste inmunofenotipo en la población nacional (Gerson et al y Lara Medina et al). En el estudio de Gerson et al (²⁸), publicado en el año 2008, 17 de 110 mujeres (15.4%) con cáncer de mama temprano mostraron el fenotipo triple negativo; en ese grupo pequeño los autores notaron predominio de estadios clínicos I y IIA, tamaño tumoral 2.5 cm, uso de quimioterapia en el 100% de los casos y radioterapia en 41%, mediana de Ki-67 47.5% y angiogénesis 9 vasos x

campo 40X; también, se informó predominio de la cirugía conservadora en aquellos casos y quimioterapia con antraciclinas y/o taxanos en el 41.2%. En ese estudio retrospectivo, hubo 3 casos triple negativos con recurrencia, 2 de ellos a pulmón y 1 con 3 sitios de afectación (cerebro, hígado y pulmón), el tiempo a la recurrencia fue de 6 meses y el de supervivencia 8 meses. Por otra parte, el estudio de Lara-Medina et al (35), realizado en el Instituto Nacional de Cancerología y publicado en el 2011, comparó 469 casos triple negativo con 1596 no triple negativo. Entre los CMTN se observó mediana de edad 49.2 ± 12.2 años, principalmente mujeres premenopáusicas (57.4%), 72.4% utilizaron anticonceptivos, histología ductal en 85.3%, estadios I y II en 34%, invasión vascular/linfática en 36.1%. Además, se observó hipertensión arterial en 13.5%, diabetes mellitus en 9.7%, índice de masa corporal > 25 puntos en 59.7% y > 30 en 25.2% de los casos, la proporción de casos con comorbilidad fue mayor entre las mujeres post-menopáusicas. Los autores observaron menores expectativas de supervivencia libre de recurrencia locorregional, enfermedad y supervivencia global en aquellas mujeres con CMTN.

De acuerdo con la clasificación molecular, el carcinoma mamario basal, se caracteriza por la ausencia de expresión de los receptores hormonales (RH) y de HER2, está representado por genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, vías mediadas por p21 así como vías de señalización del ciclo celular y grupos de genes de origen basal (CK 7 y 17, caveolina 1, factor de crecimiento epidérmico, α B-cristalina, P-caderina, c-kit. 36 37 38. Nielsen³⁹ documentó que un panel consistente en RE, HER1, HER2 y citoqueratinas 5/6 era suficiente para identificar cánceres subtipo basal. La ausencia de tinción

inmunohistoquímica los RH y la proteína del HER2, o de su amplificación, define al grupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo ³³, sin embargo, actualmente se entiende que el genotipo basal no es equivalente con el fenotipo triple negativo pero comparten características clínico-patológicas y moleculares con discordancia en el 30% de los casos^{26 40}.

Este fenotipo triple negativo representa entre el 12 y 24% de los cánceres de mama y ha sido asociado a mujeres jóvenes, afroamericanas, peor pronóstico tanto en recurrencia como supervivencia así como predominio de alteraciones en el gen PTEN y RB1^{41, 34 29 42}. Actualmente, se desconoce si la mayor agresividad del cáncer triple negativo es intrínseca a su biología o bien ante la falta de tratamiento específico. El análisis de la eficacia obtenida en subpoblaciones de pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado que fueron tratadas con esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas y/o taxanos mediante esquemas de dosis densas, en ensayos aleatorizados, ha permitido observar ventajas para producir mayor proporción de tasas de respuesta patológica completa, menor número de casos con recurrencia y aumento de las proporciones de supervivientes cuando se utilizaron los esquemas de dosis densas. En esos estudios se determinó que los cánceres de mama triple negativos muestran aumentada sensibilidad a las antraciclinas y paclitaxel.⁴³ Las características genéticas, moleculares e inmunohistoquímicas que se han observado en los cánceres basales o triples negativos permiten postular nuevas estrategias y blancos terapéuticos para este grupo de pacientes, entre ellos: agentes platinados, inhibidores de la enzima de reparación PARP1, inhibidores del receptor del factor de crecimiento

epidérmico, inhibidores del sistema Scr así como inhibidores de la vía MEK, EGFR, TOPA2 y c-MYC⁴⁴. Actualmente, se ha informado que las células del cáncer de mama triple negativo muestran el doble de sensibilidad al efecto del cisplatino en comparación con neoplasias que expresan positividad a los receptores de estrógenos⁴⁵.

El presente estudio tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas al momento de interpretar los resultados:

- 1) Se trata de un estudio retrospectivo. La ausencia de datos en los registros clínicos así como la dificultad para aclarar algunos datos pueden influir en la recolección y resultados de éste análisis.
- 2) El número de pacientes asignados en cada grupo. Por supuesto se incluyeron todos los casos que cumplieron con los criterios de selección establecidos y en los cuales se logró confirmar el carácter triple negativo de su cáncer mamario. Sin embargo, el número es pequeño en ambos grupos lo que reduce las posibilidades de encontrar un número de eventos que señale una tendencia de comportamiento. Esto puede generar errores de interpretación tipo I, es decir sobreestimar los resultados.
- 3) El estudio inmunohistoquímico de los receptores hormonales y HER2 no fue centralizado, hecho en un solo laboratorio de patología. En este estudio se permitió la entrada de casos en los que se obtuvo el reporte inmunohistoquímico pero no se discriminó por el laboratorio de patología que lo realizó. El control de calidad, anticuerpos primarios y secundarios

utilizados en el análisis no puede ser medido en este estudio y puede influir en los resultados.

Sin embargo, este trabajo cuenta con algunas fortalezas, entre ellas:

- 1) Es el primero en tratar de comparar las características y comportamiento del cáncer de mama triple negativo en dos poblaciones étnicas.
- 2) Sugiere comportamiento y biología más agresiva en las mujeres menores de 50 años, mientras que las post-menopáusicas parecen comportarse como casos no-triple negativo.
- 3) Abre líneas de investigación clínica y básica prospectiva, controladas.

ANEXOS

Tabla 1. Anticuerpos utilizados en el análisis inmunohistoquímico.

	Clona	Dilución	Casa	Localización
Receptores de estrógeno	RBT11	1:200	BioSB	Santa Bárbara, California. U.S.A
Receptores de progesterona	RBT22	1:50	BioSB	Santa Bárbara, California. U.S.A.
Oncoproteína HER2	HER2-24	1:30	BioSB	Santa Bárbara, California. U.S.A.
Proteína p53	DO7	1:200	Dako	Carpintería, California. U.S.A.
Ki-67	MIB-1	1:100	Cell Marque	Houston, Texas. U.S.A.
CD31	JC70A	1:600	Dako	Carpintería, California. U.S.A.

Tabla 2: Características generales de la población estudiada con Cáncer de mama TN

Variable	No pacientes (42 total)	%
Edad promedio	52.4	
Edad		
<50	18	42.86
>50	24	57.14
Estado menopáusico		
Premenopáusico	18	42.86
Postmenopáusico	24	57.14
Neoplasia en la familia		
Si	21	50
No	21	50
Grado de consanguineidad		
1º grado	16	38.09
2º grado	5	11.90
Paridad		
Nulipara	6	14
Multipara	29	69
Desconocido	7	17
Edad al 1r embarazo	23.3	
Uso de anticonceptivos		
Sí	16	38
No	14	33
Desconocido	12	29
Comorbilidad		
Hipertensión arterial	7	17
Diabetes mellitus	3	7
Otra neoplasia	1	2
Tabaquismo		
Sí	10	24
No	26	62
Desconocido	6	14

Tabla 3. Características clínico-patológicas observadas

	CMTN <50 años	CMTN >50 años	Valor de p
No Pacientes	18	24	
Edad promedio mediana	39.3 +/- 5.58 38	62.3 +/- 9.8 59.5	< 0.000
Tamaño T1a T1b T1c T2 T3 T4 NE	2 (11%) 1 (6%) 7 (39%) 5 (28%) 3 (16%) 0 0	0 2 (8%) 14 (58%) 5 (20%) 3 (12.5%) 0 1 (4.5%)	0.170 T1 vs T2/3.
Ganglios axilares Negativo 1 – 4 + 4 – 9 + >10+ Desconocido	14 (77%) 2 (11%) 1 (6%) 1(6%)	16 (67%) 3 (12.5) 2 (8%) 3 (12.5%)	
Estadio Clínico I IIA IIB IIIA IIIB IIIC	5 6 4 1 0 2	12 4 3 3 0 2	0.953 Local vs CAMLA 61.1% vs 33.3%
Histología Ductal Lobulillar Otro NE	13 1 1 3	21 2 0 1	0.650 Ductal vs otro
Invasión V/L Negativo Positivo No conocido	6 8 10	6 7 11	0.380 Neg vs pos
Ki-67, mediana	50.1 ± 30.1 47.5	54.9 ± 25.6 57.0	0.631
Rec. Estrógenos Negativo (cualitativo) Negativo (cuantitativo)	8 (44.4%) 10 (0.37 + 0.78)	14 (58.3%) 10 (1.3 + 1.75)	0.133
Rec. Progesterona			

Negativo (cualitativo)	10 (55.5%)	13 (54.1%)	
Negativo (cuantitativo)	8 (0 ± 0)	11 (1.6 ± 2.3)	
HER2/neu			
Negativo	10 (55.5%)	11 (45.8%)	0.755
0 +	4 (22.2%)	7 (29.1%)	Neg vs 0-2
1+	3 (16.6%)	5 (20.8%)	
2+	1 (5.5%)	1 (4.1%)	
P53			
Positivo	13 (81.2%)	12 (70.5%)	0.758
Negativo	3 (18.7%)	5 (29.4%)	Neg vs pos
No conocido	2	7	

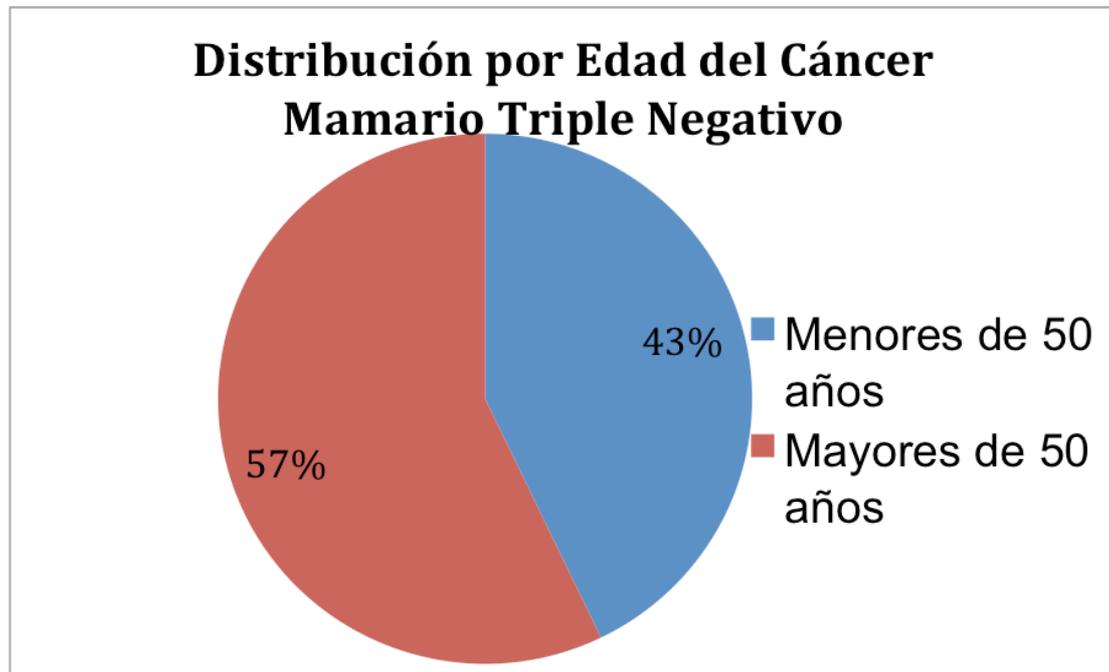
Tabla 4. Tratamiento oncológico por grupo de riesgo de recurrencia

Tratamiento	CMTN <50 años	CMTN >50 años	Valor de P
Cirugía Mastectomía MR Conservadora	10 (55.5%) 8 (44.5%)	9 (37.5%) 13 (54.1%)	0.545
Radioterapia Si No	9 (50%) 9 (50%)	16 (66.6%) 8 (33.3%)	0.440
Quimioterapia adyuvante FAC AC→T FAC→T AC CMF TCb CMF→T No definido	(n= 14) 5 (35.7%) 3 (21.4%) 4 (28.6%) 1 (7.1%) 1 (7.1%) - - -	(n= 17) 3 (17.6%) 4 (23.5%) 3 (17.6%) 2 (11.7%) - 1 (5.9%) 1 (5.9%) 2 (11.7%)	0.843 Taxano vs no taxano
Quimioterapia neoadyuvante TAC AC→T AT FAC TCb AC CMF	(N= 4) - - 3 (75%) 1 (25%) - - -	(N= 7) 2 (28.5%) - 1 (14.2%) 1 (14.2%) 1 (14.2%) 1 (14.2%) 1 (14.2%)	22.2% vs 29.1%

Tabla 5. Características de la enfermedad recurrente

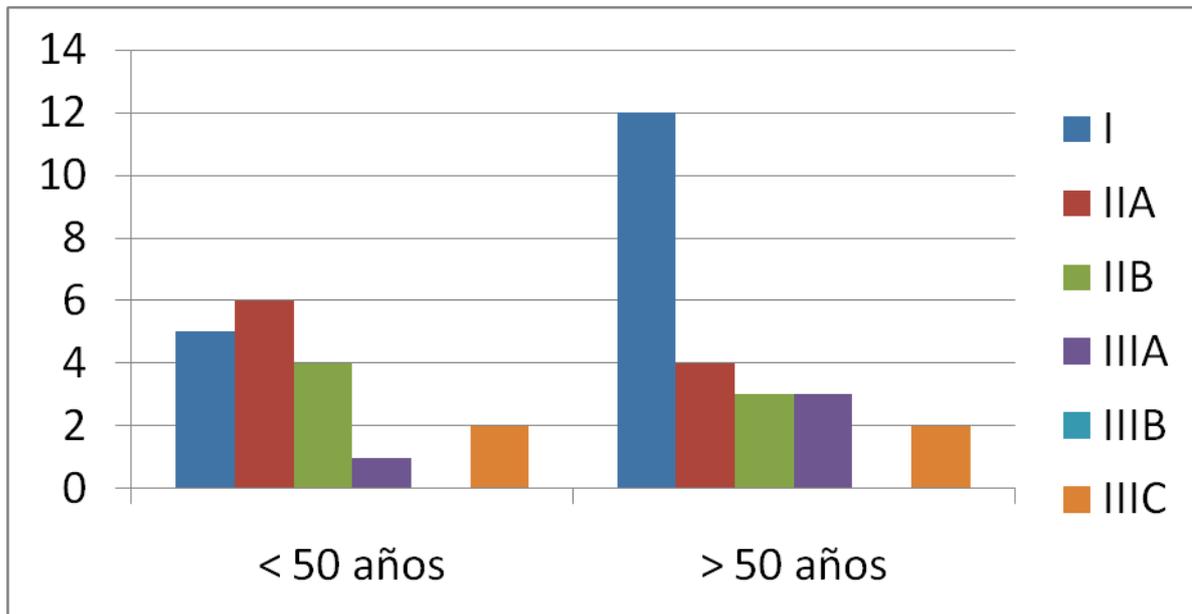
Característica	CMTN <50 años	CMTN >50 años	Valor de P
No. Pac con recurrencia	6 (33.3%)	9 (37.5%)	
Sitio anatómico de la 1ª recurrencia			1.000
Mama	1	2	Bajo riesgo (local o hueso) vs visceral 83.3% vs 66.6%
Ganglios regionales	1	1	
Piel	0	0	
Hueso	0	3	
Pulmón	3	4	
Hígado	2	2	
SNC	1	0	
Ganglios mediastinales	1	0	
Número de sitios de recurrencia			
1	5	5	
≥2	1	4	
Intervalo a la 1ª recurrencia			
< 6 meses	1	0	
6-12 meses	4	4	
> 12 meses	1	4	
Defunciones	5 (27.7%)	4 (16.6%)	

Gráfica 1



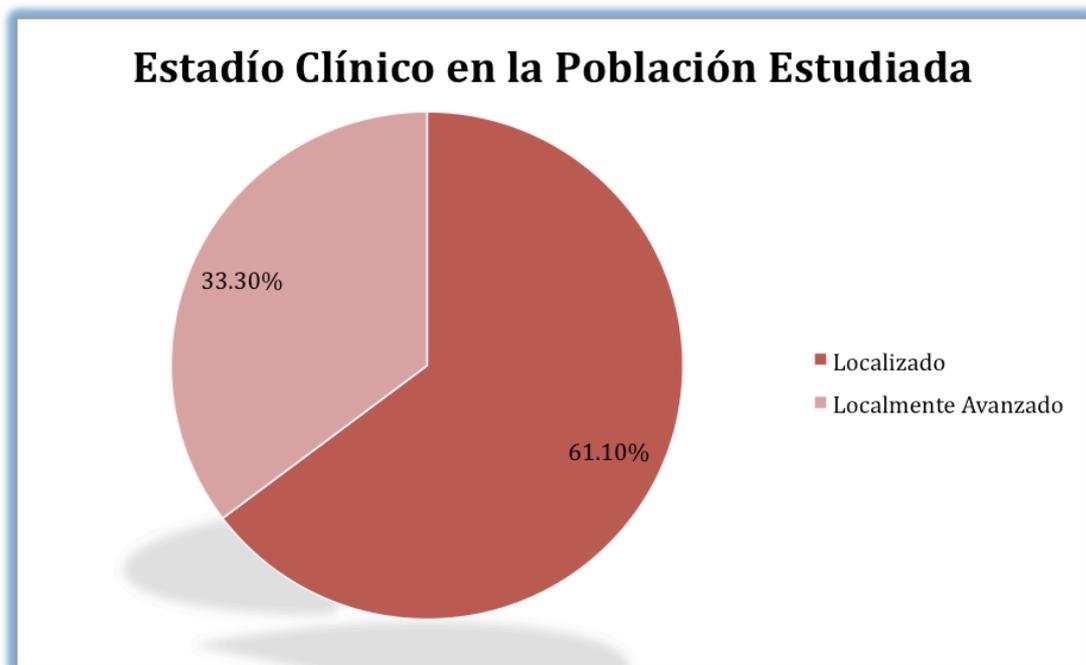
El total de pacientes incluidas en este estudio comprendió 42 mujeres con CMTN; la edad promedio de las 42 mujeres fue 52.4 años y predominaron las > 50 años, 57.1%

Gráfica 2. Frecuencia de etapa clínica por grupo de análisis.

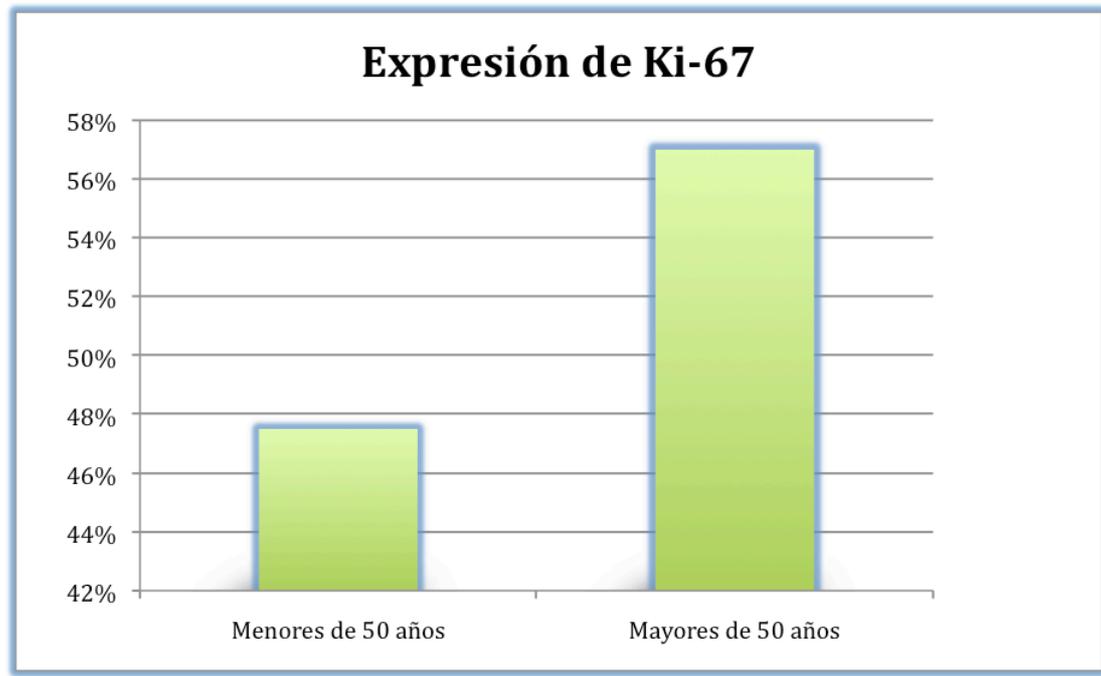


Notamos predominio de los estadios más tempranos (I y II) en ambos grupos, 61.1% y 66.6% respectivamente. La proporción de casos con enfermedad en estadios considerados como localmente avanzados (IIB - IIIC) fue similar entre los grupos, 38.8% y 33.3%.

Gráfica 3

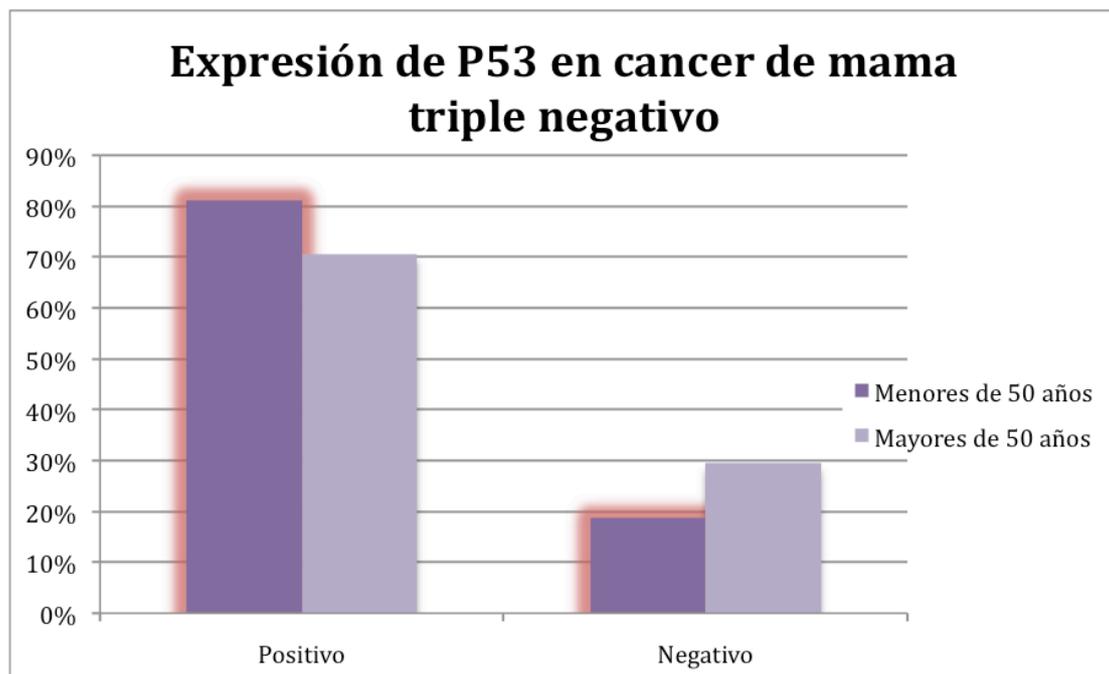


Gráfica 4



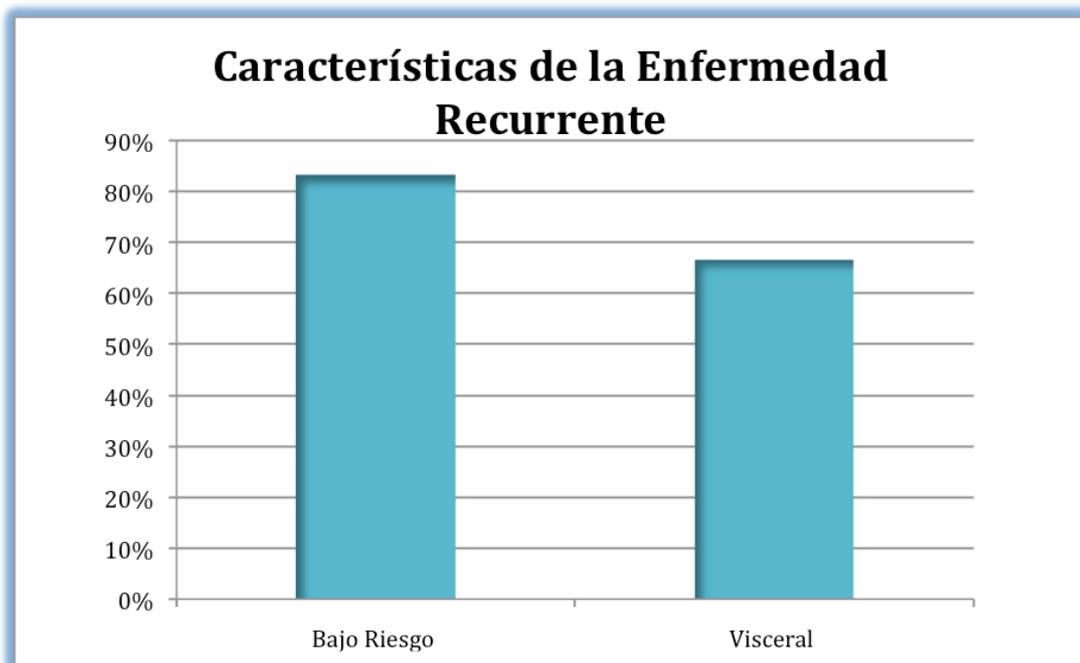
En ambos grupos observamos alto nivel de expresión del Ki-67. Entre las <50 años el promedio de expresión fue $50.1 \pm 30.1\%$, mediana 47.5, mientras que en las > 50 años fue $54.9 \pm 25.6\%$, mediana 57.

Gráfica 5



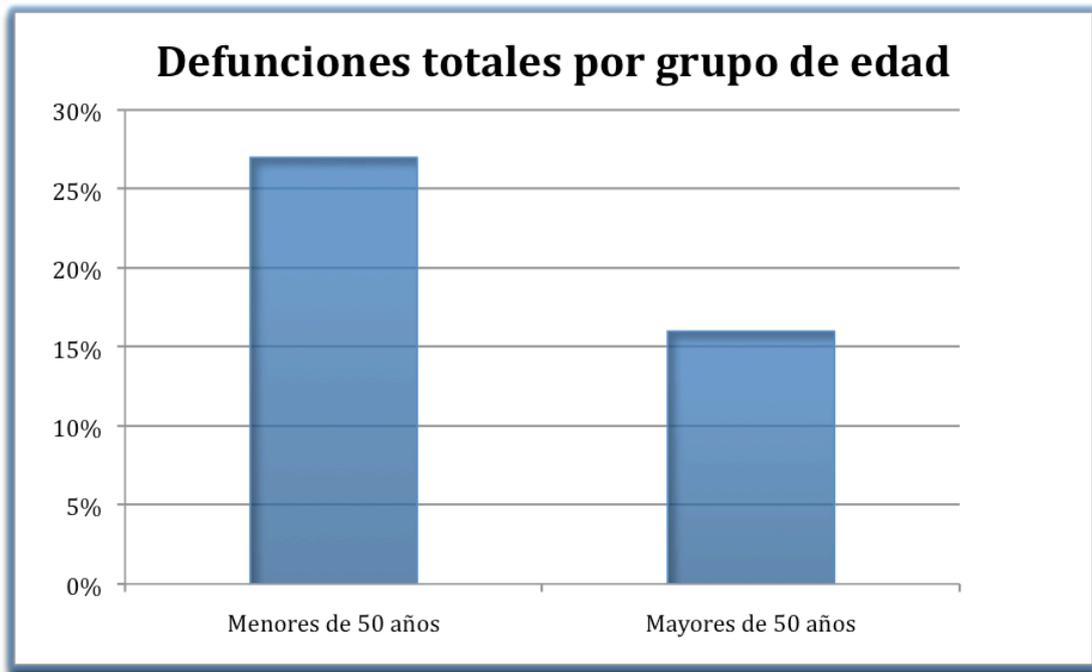
En nuestra muestra, la proteína p53, tuvo el 81.2% en el grupo de las menores y 70.5% de las mayores de 50, $p= 0.758$.

Gráfica 6



En este estudio detectamos enfermedad recurrente en 6 casos (33.3%) del primer grupo y 9 (37.5%) del segundo. La distribución de los sitios anatómicos de recurrencia fue similar en los grupos, $p > 0.05$; sin embargo, entre la menores de 50 años notamos predominio de la afectación de sitios viscerales (hígado, pulmón y/o cerebro) en el 83.3% de los casos, mientras que en las mayores de 50 años predominó la enfermedad considerada de bajo riesgo (ganglios regionales, recurrencia local y metástasis óseas).

Gráfica 7



El número de defunciones en el grupo 1 fue de 5 pacientes (27.7% de esa población) y 4 pacientes en el grupo 2 (16.65).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y HEMEROGRÁFICAS

-
- ¹ Irvin, W. Carey, L. *What is triple-negative breast cancer?* European Journal of Cancer, 44(2008) 2799-2805
- ² Jemal, A. et al. *Cancer Statistics*,2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277–300
- ³ Rizo, P. et al. *Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004*. Cancerología 2 (2007): 203-287
- ⁴ Knaul F, Nigenda G, Lozano R, et al. *Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante*. Salud Pública Mex 2009;51 supl 2:S335-S344
- ⁵ Brandan ME, Villaseñor Y. *Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México*. Cancerología 1 (2006): 147-162
- ⁶ Torres-Arreola L, Vladislavovna S. *Cáncer de mama. Detección oportuna en el primer nivel de atención*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; 45 (2): 157-166
- ⁷ *Breast Cancer Staging*. American Joint Committee on Cancer. 7th Edition.
www.cancerstaging.net
- ⁸ National Cancer Institute
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html#survival>
- ⁹ Gloeckler Ries L, Eisner M. *Chapter 13: Cancer of the Female Breast*. National Cancer Institute, SEER Survival.
- ¹⁰ Cianfrocca M, Goldstein L. *Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer*. The Oncologist 2004;9:606-616.
- ¹¹ Abeloff, M. et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. Churchill, Livingstone Elsevier. 4th Edition, 2008

-
- ¹² Soerjomatarmam I, Louwman M, Ribot J, et al. *An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer*. Breast Cancer Res Treat (2008) 107:309-330
- ¹³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2011. Invasive Breast Cancer
- ¹⁴ NSABP B-06. <http://www.nsabp.pitt.edu/>
- ¹⁵ Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. *Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer*. N Engl J Med 2005;353:1659-72
- ¹⁶ Romond E, Pérez E, Bryant J, et al. *Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer*. N Engl J Med 2005;353: 1673-84
- ¹⁷ Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. *Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med 2006; 355:2733-43
- ¹⁸ Mirza A, Mirza N, Vlastos G, et al. *Prognostic Factors in Node-Negative Breast Cancer*. Ann Surg 2002; Vol. 235, No. 1, 10-26
- ¹⁹ Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, et al. *Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients*. British Journal of Cancer (2007) 96, 1504–1513
- ²⁰ Contreras, A. *Oncotype DX and MammaPrint Assays in Breast Cancer*. BCM Pathletters, Vol 1, Issue 2, Oct 2009
- ²¹ López-Tarruella, S. Martín, M. *Advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer*. Breast Cancer Resear 2009, 11:204

-
- ²² De Laurentiis, M. et al. *Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials*. J Clin Oncol, 2006; Vol. 26:44-53.
- ²³ Crabtree-Ramírez B, Neme Y, Rivera S, et al. *Receptores hormonales, HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama*. GaMO 2005; 4(2): 29-33
- ²⁴ Reis-Filho JS, Tut ANJ. *Triple negative tumours: a clinical review*. Histopathology (2008) 52, 108-118
- ²⁵ Perou M, Sorlie T, Eisen M, et al. *Molecular portraits of human breast tumors*. Nature, Vol 406. August 2000
- ²⁶ Rakha E, Ellis I, *Triple-negative/basal-like breast cancer: review*. Pathology, 41(1) pp 40-47, 2009
- ²⁷ Kaplan H, Malmgren J. *Impact of Triple Negative Phenotype on Breast Cancer Prognosis*. The Breast Journal, Vol 14, N 5, 2008 456-463
- ²⁸ Gerson R, Serrano A, Villalobos A. *Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple-negativo*. Gac Med Mex Vol 144 No. 1, 2008
- ²⁹ Rahka EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. *Prognostic markers in triple-negative breast cancer*. Cancer 2007; 109:25-32
- ³⁰ Reis-Filho JS, Tut ANJ. *Triple negative tumours: a clinical review*. Histopathology (2008) 52, 108-118
- ³¹ Fulford L, Reis-Filho J, Ryder K, et al. *Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival*. Breast Cancer Res. 2007; 9;R4

³² Laurentiis M, Cianniello D, Caputo R, et al. *Treatment of triple negative breast cancer (TNBC): current options and future perspectives*. *Cancer Treatment Reviews* 36S3 (2010) S80–S86

³³ Cleator S, Heller W, Coombes RC. *Triple-negative breast cancer: therapeutic options*. *Lancet Oncol* 2007; 8:235-244

³⁴ Bauer AR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. *Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) negative, progesterone receptor (PR) negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population based study from the California cancer Registry*. *Cancer* 2007; 109:1721-1728..

³⁵ Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. *Triple-negative breast cancer in hispanic patients*. *Cancer* 2011; 117: 3658-3669.

³⁶ Kapp AV, Jeffrey SS, Langerod A, Borresen-Dale AL, Han Wonshik, Noh DY, et al. *Discovery and validation of breast cancer subtypes*. *BMC Genomics* 2006; 7:231-244.

³⁷ Sorlie T, Wang Y, Chunlin X, Johnsen H, Naume B, Samaha RR, et al. *Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analysis across three different platforms*. *BMC Genomics* 2006; 7: 127-141.

³⁸ Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, et al. *Triple-negative breast cancer risk factors to potential targets*. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 8010-8018.

³⁹ Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. *Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma.* Clin Cancer Res 2004; 10:5367-5374.

⁴⁰ Rhee J, Han SW, Oh DY, Kim JH, Im SA, Han W, et al. *The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer.* BMC Cancer 2008; 8: 307.

⁴¹ Haffy BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. *Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-breast cancer.* J Clin Oncol 2006; 24:5652-5657

⁴² Hu X, Stern HM, Ge L, et al. *Genetic alterations and oncogenic pathways associated with breast cancer subtypes.* Mol Cancer Res 2009; 7: 511-522.

⁴³ Metha RS. *Dose-dense and metronomic schedules of specific chemotherapies consolidate the chemosensitivity: a step toward reversing triple negative paradox.* J Clin Oncol 2008; 26: 3286-3288.

⁴⁴ Bouchalova K, Cizkova M, Cwietrka K, et al. *Triple negative breast cancer: current status and prospective targeted treatment based on HER1 (EGFR), TOP2A and C-MYC gene assessment.* Biomed Pap Med Fac Univ Olomouc Czech Repub 2009; 153: 13-17.

⁴⁵ Weisenthal L. *Activity of cisplatin in triple negative breast cancer in comparison with other cancer types in fresh tumor cell culture assay using a cell death endpoint.* ASCO 2009; A-61.