

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ERIKA HERNÁNDEZ MIRAMONTES

ASESORES DE TESIS:

DR. MARIO A. PÉREZ MARTÍNEZ

DR. MIGUEL ÁNGEL PLUMA JIMÉNEZ

ASESOR METODOLÓGICO

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

Folio: R-2011-3602-1



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

II. HOJA DE FIRMAS

Erika Hernández Miramontes
Residente de Oncología Médica

Dr. Alejandro Silva
Tutor clínico

Dr. Mario Pérez Martínez
Asesor clínico

Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez
Asesor Clínico

Dr. Gabriel González
Asesor Metodológico



III. REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegacion	<u>3 SURESTE</u>	Unidad de Adscripcion	<u>HO CMN SIGLO XXI</u>		
Autor					
Apellido Paterno	<u>Hernandez</u>	Materno	<u>Miramontes</u>	Nombre	<u>Erika</u>
Matricula	<u>99272814</u>	Especialidad	<u>Oncologia Medica</u>		
Asesor					
Apellido Paterno	<u>Perez</u>	Materno	<u>Martinez</u>	Nombre	<u>Mario</u>
Matricula	<u>10684951</u>	Especialidad	<u>Oncologia Medica</u>		
Fecha Graduacion	<u>28 Feb. 2011</u>		No. De Registro	<u>R-2011-3602-1</u>	

Titulo de la tesis:

“Factores pronósticos en cáncer de mama triple negativo”

Antecedentes: El pronóstico del cáncer de mama triple negativo es menos favorable comparativamente con otras variantes de cáncer de mama. La agresividad del cáncer de mama triple negativos es evidente, la recurrencia ocurre dentro de los primeros tres años después del diagnóstico y la mayoría de las muertes ocurren en los primeros cinco años. Los sitios más comunes de recaída en orden de frecuencia son: Hueso, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, pulmón o pleura e hígado.

Tumores mayores de 1.5 cm, pobre diferenciación y margen tumoral mal definido se asocian a recurrencias tempranas y a enfermedad metatásica.

Objetivo: Determinar si la edad, tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, ruptura capsular y la presencia de invasión linfo-vascular reducen el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global a corto plazo en cáncer de mama triple negativo, atendidas en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI en el periodo comprendido del 2005 al 2008.

Material y métodos: Se incluyeron 255 pacientes con cáncer de mama triple negativo determinado por inmunohistoquímica (negativo a receptores de estrógenos, progesteronas y Her 2 Neu) atendidas en el periodo comprendido de enero del 2005 a

enero del 2008, en la consulta de Oncología Médica del Hospital de Oncología siglo XXI.

Resultados: Se analizaron 255 casos de pacientes con cáncer de mama triple negativo; La sobrevida libre de enfermedad media alcanzada en las pacientes que presentaron recaída fue de 25.9 meses y 56.9 meses para las que no presentaron recurrencia; sobrevida global media fue 33.8 meses para las pacientes que fallecieron y 59.8 meses para las pacientes vivas; se encontró que 71 pacientes presentaron enfermedad recurrente que fue el 27.8%, se encontraron como predictores independientes para recurrencia al tamaño tumoral ($p=0.037$), ganglios positivos ($p=0.012$), grado de diferenciación ($p=0.024$), ruptura capsular presente ($p=0.002$), invasión linfovascular presente ($p<0.000$). La edad no fue predictor de recurrencia ($p=0.72$). No obstante después de un análisis multivariado únicamente la invasión linfovascular fue predictor independiente de recurrencia.

Como predictores de muerte, se encontraron al tamaño tumoral ($p <0.000$), ganglios positivos ($p<0.000$), ruptura capsular presente ($p=0.002$), invasión linfovascular presente ($p<0.000$); grado de diferenciación no significativo ($p=0.066$). Sin embargo después de un análisis multivariado se encontró al tamaño tumoral $>2\text{cm}$ y a la invasión linfovascular como predictor independiente para muerte.

Conclusiones: Las pacientes con cáncer de mama triple negativo tiene un periodo medio libre de enfermedad fue de 25.9 meses y la sobrevida media de 33.8 meses. Los factores predictores para recurrencia fueron tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, presencia de invasión linfo-vascular y ruptura capsular reducen el periodo libre de enfermedad. Sin embargo en el análisis multivariado solo la invasión linfovascular fue predictor de recurrencia. Estos mismo factores reducen la sobrevida global, excepto el grado de diferenciación y en el análisis multivariado el tamaño tumoral $>2\text{cm}$ y la invasión linfovascular fueron predictores de muerte. La edad no es factor predictor de recurrencia ni de muerte.

Palabras clave:

1.- Triple negativo
enfermedad

2.-Factores pronósticos
enfermedad

3.-Sobrevida libre de

4.-Sobrevida libre de

Tipo de estudio: Cohorte histórica

DICTAMEN

Carta Dictamen

Página 1 de 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA **07/01/2011**

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Factores pronósticos en cáncer de mama triple negativo

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3602-1

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

II. AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por permitirme seguir viviendo, por permitir nacer en una familia que me ha dado la oportunidad de prepararme. Por su invaluable ayuda por sobre todas las cosas. Por ser El un fiel amigo quien a diario me fortalece, que me ha acompañado en todo momento y que ha contado mis lagrimas de mis alegrías y tristezas. Por iluminarme el camino que debía seguir cuando estaba perdido. Por ser un compañero fiel que siempre tuvo, tiene y tendrá la respuesta a todos mis problemas.

A mis padres

Por su gran apoyo incondicional, por ser los grandes columnas de mi familia que me han brindado sabios consejos y me han mostrado el camino correcto de la vida transmitiéndome invaluable enseñanzas.

A mi esposo

A quien hago participe de mis éxitos y fracasos, su apoyo incondicional, comprensión, por darme el valor y entenderme como profesionalista, madre y esposa.

A mi hija Valeria quien es el ímpetu de mi vida, ha traído alegría a mi vida y me ha enseñado lo más valiosos de la vida.

Este trabajo de tesis es el resultado mi dedicación y esfuerzo a lo largo de toda mi preparación académica.

III. ÍNDICE

1. Antecedentes
2. Planteamiento del Problema
3. Justificación
4. Hipótesis
5. Objetivos
 - 5.1 Objetivo general
 - 5.2 Objetivos específicos
6. Material y Método
 - 6.1 Diseño
 - 6.2 Universo de trabajo
 - 6.3 Muestra
 - 6.4 Criterios de selección
 - 6.5 Definición de variables
 - 6.6 Análisis
7. Aspectos Éticos
8. Recursos
 - 8.1 Humanos
 - 8.2 Financieros
 - 8.3 Físicos
9. Cronograma de Actividades
10. Resultados
11. Discusión
12. Conclusiones
13. Tablas y cuadros de resultados
14. Bibliografía
15. Anexos

RESUMEN

Factores pronósticos en cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama Triple negativo, así llamado porque no expresa ningún tipo de receptor de estrógeno , progesterona ni HER 2, tiene mucha importancia clínica, ya que se carece de un tratamiento específico para estos pacientes, además de que exhibe un curso clínico particularmente agresivo, con pobre pronóstico por recaídas tempranas y de predominio visceral.

Los sitios más comunes de recaída en orden de frecuencia son: Hueso, ganglios linfáticos, sistema nervioso central (6%-46%), pulmón o pleura e hígado

Existen estudios donde se han evaluado marcadores pronósticos clínico-patológicas e inmunohistoquímicos, de los cuales el tamaño tumoral, grado de diferenciación pobre y margen tumoral mal definido son los principales factores pronósticos asociados a recurrencias tempranas y a enfermedad metastásica; sin embargo, los resultados al momento son variables.

El presente estudio está dirigido a determinar si la edad, tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, ruptura capsular y la presencia de invasión linfo-vascular reducen el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global a corto plazo en cáncer de mama triple negativo.

DATOS

1.-Datos del alumno (Autor)	
Apellido paterno	Hernández
Apellido materno	Miramontes
Nombre	Erika
Teléfono	57614938
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Posgrado Facultad de medicina
Carrera	Oncología médica
Número de cuenta	508220889
2.-Datos del asesor	
Apellido paterno	Pérez
Apellido materno	Martínez
Nombre	Mario Aquilino
3.-Datos de la tesis	
Título	Factores pronósticos en cáncer de mama triple negativo
Año	2011

1. ANTECEDENTES

El cáncer de mama constituye la primera causa de cáncer ginecológico y la segunda causa en mortalidad por cáncer en mujeres entre 30 y 50 años.

En base a los datos del registro histopatológico de neoplasias malignas, en el 2009 se reportaron 12, 952 nuevos casos de cáncer de mama en México, de los cuales solo 464 (4%) se registraron como carcinoma in situ o etapa 0, un 20 a 25% de los casos correspondió a enfermedad localmente avanzada y el resto a enfermedad metastásica y recurrente. En el Hospital de Oncología Siglo XXI se registraron 80 casos de cáncer de mama en EC IV en el año 2009 de acuerdo con Prometeo (base de datos local).

Aproximadamente 85% a 90% de los carcinomas de mama invasor son de origen ductal. Los carcinomas ductales invasores incluyen variantes histológicas inusuales como coloideo, mucinoso, adenoideo quístico y carcinomas tubulares. ⁽¹⁾

Con el advenimiento de la biología molecular, el cáncer de mama se ha definido como una enfermedad heterogénea por la identificación de diferentes subtipos moleculares, que exhiben comportamientos biológicos, pronóstico y de respuesta al tratamiento, específicos a cada variante molecular.

El estudio de inmunohistoquímica (IHQ) ha permitido identificar características clínicas del cáncer de mama, de tal manera que ahora se le clasifica en cuatro grandes subtipos de acuerdo a la expresión celular de diferentes receptores: 1) HER2-negativo/Receptores hormonales positivos, 2) HER2 positivo/Receptores hormonales positivos, 3) HER2 positivo/Receptores hormonales negativos y 4) HER2 negativo/Receptores hormonales negativos; que de manera similar a la clasificación molecular, su importancia radica en el comportamiento biológico-clínico, respuesta terapéutica y pronóstico que muestran. (2) Esta se ha convertido en la clasificación más ampliamente utilizada por la disponibilidad y costo que representa la inmunohistoquímica.

Con el análisis de los perfiles genéticos, se han identificado al menos cuatro subtipos moleculares diferentes: Luminal A, Luminal B, Her 2 Neu y Basal like.

Luminal A (Receptor de estrógenos positivos y/o receptores de progesterona positivo y HER 2 negativo); Luminal B (Receptores de estrógenos positivos y/o receptor de progesterona positivo, HER2 positivo); Sobreexpresión de HER2 (HER positivo, receptores de estrógeno negativo y receptores de progesterona negativo), en donde se trata de un receptor que pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmico, y que se ha identificado con un subtipo con un curso biológico agresivo; y finalmente el basal like (receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativo, HER2 negativo, citoquerinas 5/6 positivos).⁽³⁾

Se ha observado que el cáncer de mama triple negativo (CMTN) pertenece al subtipo molecular basal like, por presentar un alto índice de proliferación, alto grado de indiferenciación celular, ki67 elevado, citoqueratinas 5, 14 y 17 positivas, expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), además de la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y de Her 2 neu.⁽⁵⁾

El CMTN se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno, progesterona (<1% de las células son positivas a la expresión de éstos receptores) y Her2 0/1+).

Sin embargo, varios estudios han mostrado que los tumores basal like no son necesariamente triples negativos (TN). Cerca de un 15%-45% de los tumores de mama basal like expresan receptores de estrógenos (6,7) y 14% de ellos expresan Her 2 Neu; por el contrario, 16%-44% de los tumores triples negativos, no expresan los marcadores basales (CK5/6, CK14, EGFR) (13), y 7.3% de los tumores de mama que no son triples negativos los expresan.⁽⁸⁾

Asimismo los estudios de expresión génica apoyan la asociación entre las mutaciones del gen BRCA1 y los tumores de mama que se agrupan dentro la categoría basal like.⁽⁹⁻¹⁶⁾

Por otro lado, se ha observado que el perfil definido bajo la técnica de microarreglos de RNA, abarca un 70 % aproximadamente de los casos de CMTN, por lo que por este hecho, al momento actual, no ha permitido una correlación precisa de los grupos definidos por el curso clínico y la tipificación de IHQ con los grupos de triple negativo definido por la técnica de microarreglo.

Más del 90% de los tumores de mama basal like/Triple negativo presentan invasión ductal, alto grado histológico y gran índice mitótico, con zonas de necrosis central e infiltrados linfocíticos. Son frecuentes los elementos metaplasicos y características medulares atípicas en este tipo de tumores.⁽¹⁸⁻²²⁾

La mayoría de los tumores de mama triple negativo son de origen ductal, sin embargo varios otros fenotipos agresivos parecen estar excesivamente representados, incluyendo metaplásico, atípicos o medular típicos y adenoide quístico. ⁽²³⁻²⁶⁾

Los tumores de mama triple negativo tienen características clínico-patológicas agresivas, incluye el inicio a edades más tempranas, tumores de gran tamaño, tumores de alto grado y ganglios positivos. ^(27,28)

Cuando se asocian cáncer de mama basal like y triple negativo, su pronóstico es menos favorable con un incremento en la tasas de recurrencia visceral versus ósea. ^(29,30)

La sobrevida libre de progresión es mucho menor para el cáncer de mama triple negativo cuando se le compara con aquel que expresa receptores hormonales (media de 15.6 meses, IC 95% = 11.6-30.5 vs 43 meses, IC 95% = 31.2-52; respectivamente, $p=0.0002$). ⁽⁴⁾

Los sitios más comunes de recaída en orden de frecuencia son: Hueso, ganglios linfáticos, sistema nervioso central (6%-46%), pulmón o pleura e hígado. ^(31, 32)

Las metástasis cerebrales como primera recaída a distancia, en pacientes con tumores de mama triple negativo, puede ocurrir entre 3.5%-14% con una sobrevida corta de 2.9-5.8 meses. ⁽³³⁾

Se han identificado factores de riesgo para cáncer de mama triple negativo tales como: edad menor de 50 años, alta paridad, edad más joven al término del primer embarazo, menor duración de la lactancia materna, desnutrición, uso de anticonceptivos orales, etnia Africana-Americana o Hispana, estatus socioeconómico bajo, obesidad y presencia de síndrome metabólico. ⁽³⁴⁻³⁷⁾ Varios estudios indican que el cáncer de mama triple negativo es más probable que ocurra entre las mujeres pre menopáusicas de ascendencia africana-americana. ⁽³⁸⁻³⁹⁾

En varias cohortes de pacientes con cáncer de mama avanzado, no seleccionados, la prevalencia de cáncer de mama triple negativo es de 11-20%, entre tanto el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en pacientes afroamericanos es de 23%-28%.

Para la decisión de tratamiento sistémico se consideran la edad de la paciente, la finalidad del tratamiento (curativo o paliativo), el tamaño tumoral y el estado ganglionar para CMTN en etapa temprana y el patrón clínico de aparición de la enfermedad (alto o bajo riesgo) para las etapas avanzadas.

La respuesta al tratamiento con quimioterapia difiere entre los diferentes subtipos de cáncer de mama fundamentalmente determinado por el patrón de expresión de grupos de genes determinantes de la proliferación. ⁽⁴³⁻⁴⁴⁾

Un estudio de 1000 pacientes (que incluyó el 23% de casos triple negativo) evaluó la respuesta a quimioterapia neoadyuvancia con antraciclinas y taxanos, informando una alta frecuencia de respuestas patológicas completas en pacientes triple negativo comparadas con los casos que mostraron receptores hormonales positivos (22% vs 11%, HR 1.53, p=0.34); después de un análisis multivariados el tumor triple negativo fue asociado a decremento en la sobrevida libre de progresión y sobrevida global comparado con los no triples negativos (63% vs 76%, HR=1.86, p<.0001; y 74% vs 89%,HR=2.53, p<0.000; respectivamente). ⁽⁴⁵⁾

Las pacientes que muestran enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante son las que tienen riesgo alto de recurrencia. Esto revela que mientras las pacientes con cáncer de mama triple negativo son bien tratadas con terapias citotóxicas convencionales, existe un subtipo que en particular requiere de terapias más eficaces para erradicar la enfermedad.

Pivot y colaboradores reportaron que la ixabepilona tiene notable actividad antitumoral en las pacientes con cáncer de mama triple negativo en la neoadyuvancia, sus casos alcanzaron respuestas patológicas completas mayores vs pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (pRC= 19 % vs 8%). ⁽⁴⁶⁾

Las nuevas modalidades terapéuticas diferentes a la quimioterapia actualmente disponibles como terapias blanco, terapia endocrina y terapia dirigida HER2, se informan como inefectivas para cáncer de mama triple negativo.

Los estudios preclínicos y clínicos indican que los tumores con disfunción BRCA1 tienen deficientes los mecanismos de reparación de la doble cadena de ADN y son sensibles a los agentes que dañan el ADN como los agentes platinados (cisplatino y carboplatino). ^(47,48)

La asociación entre el cáncer de mama triple negativo y la asociación con la mutación BRCA1 ha permitido, en varios estudios terapéuticos en modalidad neoadyuvante, adyuvante y en enfermedad metastásica, ilustrar la actividad de los regímenes basados en platinos en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo, aunque la actividad comparada con otros citotóxico no es muy clara.

Los regímenes docetaxel y capecitabine, gemcitabine y paclitaxel, ixabepilona y capectabine, en pacientes jóvenes, con adecuado estado funcional, enfermedad metastasica pulmonar y hepática, son algunas de las

combinaciones de elección. En un estudio fase II, con ixabepilona monodroga se alcanzo una mediana de sobrevida libre de progresión de 1.6 - 4.6 meses en pacientes triples negativos vs 2.5 - 4.7 meses en pacientes no triples negativos.⁽⁴⁹⁾ Otro estudio evaluó capecitabine monodroga vs la combinación de ixabipilona más capecitabine, en donde se encontró que la combinación ofrece un incremento en la sobrevida libre de progresión en un 40% vs capecitabine monodroga. La SLP se prologó en pacientes triples negativos 2.1 meses en los que recibieron capecitabine monodroga vs 4.1 meses en los que recibieron la combinación ixabipilona más capecitabine.⁽⁵⁰⁾

Los compuestos platinados solos o en combinación con otros agentes, son pobres las respuestas alcanzadas con agentes platinados solos en cáncer de mama. En un estudio fase II la combinación de gemcitabine más oxaliplatino se alcanzaron respuestas patológicas entre 16%-25%.^(51,52)

Dasatinib, un inhibidor de tirosina cinasa, ha mostrado actividad en líneas celulares triple negativo⁽⁵³⁾ pero aún existe poca información de su actividad en paciente con CMTN, por la sobreexpresión de EGFR. El estudio Traslatonal Breast Cancer Research evaluó cetuximab solo vs cetuximab con carboplatino encontrando una frecuencia de respuesta del 18% y un beneficio clínico de 27%.⁽⁵⁴⁾

Más recientemente los esfuerzos científicos destinados a disecar la biología del cáncer de mama triple negativo, varios estudios han puesto de manifiesto terapias blanco prometedoras como agentes blanco EGFR y agentes antiangiogenicos.

La expresión de EGFR se observa en aproximadamente el 60% de los tumores de mama triple negativo, lo que constituye un enfoque racional y tratamiento específicos.⁽⁵⁵⁾ Cetuximab, un anticuerpo monoclonal quimérico, como monoterapia tiene una escasa respuesta en el cáncer de mama avanzado triple negativo;⁽⁵⁶⁾ sin embargo, un ensayo de fase II que evalúa la combinación de cetuximab y carboplatino, semanalmente por 3-4 semanas, se alcanzó una tasa de respuesta del 18% y tasa de beneficio clínico global de 27% entre 102 pacientes con cáncer de mama triple negativos tratados previamente. El tiempo hasta la progresión fue de 2 meses, y la supervivencia global fue de 12 meses, lo que refleja la naturaleza agresiva de esta enfermedad.⁽⁵⁷⁾

Un segundo estudio evaluó la combinación de irinotecan y carboplatino con o sin cetuximab se alcanzaron tasas de respuesta del 49% y 30%, respectivamente, entre los 72 pacientes pre tratados con cáncer de mama triple negativo. La incidencia de toxicidad, incluidos los de grado 3 / 4 fatiga, diarrea,

vómitos, neutropenia y trombocitopenia, fue mayor entre los pacientes que recibieron tratamiento con cetuximab. ⁽⁵⁸⁾

Los inhibidores de la PARP-PARP1, un gen que codifica una enzima asociada a la cromatina que modifica diversas proteínas nucleares, está involucrado en los acontecimientos moleculares que conducen a la recuperación de las células del daño de ADN. Cuando se PARP1 se inhibe, roturas de doble cadena de ADN que se acumulan en condiciones normales sería reparado a través de la recombinación homóloga. Tanto el BRCA1 y BRCA2 son necesarios para la vía de la recombinación homóloga para funcionar correctamente. Por lo tanto, las células deficientes en cualquiera de los genes BRCA1 o BRCA2 son extremadamente sensibles a la inhibición PARP1, resultando en la muerte celular / apoptosis. ^(59,60) La inhibición de la vía de la PARP ha convertido en una cuestión de investigación atractivos para los pacientes con BRCA-Neoplasias asociadas. Varios inhibidores de la PARP1 (es decir, AZD2281, BSI-201) están actualmente en desarrollo clínico y una promesa en este entorno único. ⁽⁶¹⁻⁶³⁾

Agentes antiangiogénesis (como el bevacizumab), un anticuerpo monoclonal dirigido a todas las formas de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)-A, es activo en una variedad de tumores sólidos como el cáncer de mama. El estudio E2100 muestra mejoría en la supervivencia libre de progresión (11,8 frente a 5,9 meses, HR = 0,60, p <.001) al añadir bevacizumab a la quimioterapia en comparación con paclitaxel solo, paclitaxel en primera línea de la enfermedad metastásica. En análisis de subgrupos indicaron que el efecto del tratamiento persisten entre ER / PR-pacientes negativos (HR = 0,53, intervalo de confianza 95% = 0.40-0.70) (> 90% de la población) de pacientes HER2-negativos.(64) Además, los pequeños inhibidores del VEGF parecen tener actividad en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo previamente tratados; estudios definitivos se están corriendo. ^(65,66)

Varios estudios contemporáneos están estudiando las estrategias de antiangiogénicos solo o en conjunto con otros enfoques de investigación en el cáncer de mama triple negativo. El estudio CALGB 40603, examina el beneficio añadido de carboplatino y paclitaxel y el beneficio de añadir bevacizumab a la quimioterapia primaria. Este estudio, no sólo ayudará a responder a dos preguntas clínicas específicas en cáncer de mama triple negativo, el papel de los agentes platinados y el papel de la terapia antiangiogenica; además proporcionará datos cruciales respecto a la respuesta y los patrones de resistencia dentro de este subtipo.

Las características clínico-patológicas y las variables pronósticas que se han investigado en varios estudios de cáncer de mama triple negativo, son edad,

raza, tamaño tumoral, margen tumoral, grado de diferenciación, presencia de invasión linfo-vascular, compromiso ganglionar, presencia de p53, caderina P y E. De todas ellas, las que han mostrado una asociación pronóstica para enfermedad metastásica y recurrencia temprana de la enfermedad, han sido: tumores mayores de 1.5 cm, grado 3 de diferenciación y margen tumoral mal definido ($p=009$), con metástasis frecuentes a cordón espinal, meninges, sistema nervioso central, hígado y pulmón; sin asociación con el estatus ganglionar. ⁽¹⁷⁾ Resultados que se han mostrado variables en los diferentes estudios.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El pronóstico del cáncer de mama triple negativo es menos favorable comparativamente con otras variantes de cáncer de mama. La agresividad del cáncer de mama triple negativos es evidente, la recurrencia ocurre dentro de los primeros tres años después del diagnóstico y la mayoría de las muertes ocurren en los primeros cinco años. Los sitios más comunes de recaída en orden de frecuencia son: Hueso, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, pulmón o pleura e hígado.

Las modalidades actuales de tratamiento sistémico muestran resultados variables, pareciera que la quimioterapia constituye la base sustancia del tratamiento de estos casos, sin embargo su relación con otros potenciales factores pronósticos sigue siendo controvertida, razón por la que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿La edad, tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar y presencia de invasión linfo-vascular, ruptura capsular reducirán el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global a corto plazo en el cáncer de mama triple negativo?

3. JUSTIFICACIÓN

Ante el avance del conocimiento en cáncer de mama se han logrado identificar subgrupos específicos clasificados por inmunohistoquímica que han mostrado un comportamiento clínico y biológico diferente, cuya respuesta al tratamiento disponible también es diferente.

El cáncer de mama triple negativo se muestra como la variante más agresiva, que no responde a tratamiento hormonal y cuya base del tratamiento sigue siendo la quimioterapia a pesar del auge de nuevos fármacos.

Existen estudios donde se han evaluado marcadores pronósticos clínico-patológicos e inmunohistoquímicos, de los cuales el tamaño tumoral, grado de diferenciación pobre y margen tumoral mal definido son los principales factores pronósticos asociados a recurrencias tempranas y a enfermedad metastásica; sin embargo, los resultados al momento son variables.

El presente estudio está dirigido a determinar el valor pronóstico de algunas variables clínico-patológicas (edad, tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, presencia de invasión linfo-vascular, ruptura capsular) que muestran cierta consistencia en la literatura y de las cuales se desconoce su relación en nuestra población. De encontrarse alguna relación específica, ellas permitirán identificar subgrupos que puedan beneficiarse del tratamiento.

4. HIPÓTESIS

La edad, tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, presencia de invasión linfo-vascular y ruptura capsular reducen el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global a corto plazo en cáncer de mama triple negativo.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si la edad, tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, ruptura capsular y la presencia de invasión linfo-vascular reducen el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global a corto plazo en cáncer de mama triple negativo.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Medir la incidencia de recaída y muerte a corto plazo (ocurrida dentro de los dos años siguientes al diagnóstico) en un grupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo.
2. Determinar la asociación pronóstica de la edad, tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, ruptura capsular y presencia de invasión linfo-vascular con el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global a corto plazo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño

Cohorte histórica

Tiempo cero: Todos los sujetos de estudio serán identificados al momento del diagnóstico inmunohistoquímico de cáncer de mama triple negativo.

6.2 Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico por inmunohistoquímica de cáncer de mama triple negativo (negativo a receptores de estrógenos, progesteronas y Her 2 Neu) atendidas en el periodo comprendido de enero del 2005 a enero del 2008, en la consulta de Oncología Médica del Hospital de Oncología siglo XXI.

6.3 Tipo de muestreo y tamaño de la muestra

Una serie de casos consecutivos cuyo tamaño muestra queda determinado por el periodo calendario comprendido de enero del 2005 a enero del 2008.

6.4 Criterios de selección

Inclusión

Diagnóstico de cáncer de mama triple negativo determinado por Inmunohistoquímica; considerando Negativo a receptores de estrógenos (<1% de las células son positivas a la expresión del

receptor de estrógeno), progesterona (<1% de las células son positivas a la expresión del receptor de progesterona) y Her 2 Neu negativo (0/1+).⁽⁶⁷⁾

1. Confirmación histopatológica completa pTNM.
2. ECOG menor o igual a 2.
3. Mujeres.
4. Edad mayor de 18 años.
5. Atendidas en el Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI del IMSS, durante el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2008.
6. Expediente físico o electrónico disponible y completo.

Exclusión

1. Pacientes con cáncer de mama metacrónico.

Eliminación

1. ninguno.

6.5 Definición Operacional de las variables de estudio.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Edad

Definición: Periodo de vida de una persona transcurrido desde su nacimiento a la fecha de evaluación, medida en años e identificada por el agregado del número de seguridad social del expediente clínico.

Escala de medición. Cuantitativa discreta

ECOG

Definición: Escala de evaluación del estado funcional o desempeño de un paciente con cáncer, medida de acuerdo a la escala emitida por el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) conforme el anexo 1.

Categorías: ECOG 0 paciente asintomático; ECOG 1 paciente sintomático que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria, ECOG2 paciente no es capaz de desarrollar su trabajo, los síntomas lo obligan a permanecer en cama varias horas del día; ECOG 3 paciente permanece en cama más de la mitad del día; ECOG 4 paciente permanece encamado el 100% del día, necesita ayuda para todas las actividades diarias; ECOG 5 paciente esta moribundo a pocas horas de morir.

Escala de medición: Cualitativa ordinal

Tipo Histológico:

Definición: Variante morfológica celular identificada por microscopia de luz después de tinción con hematoxilina y eosina, informado por el patólogo en la hoja de patología.

Categorías: Ductal, infiltrante, invasor, otros (metaplásico, medular)

Escala de medición: Cualitativa Nominal

Grado de diferenciación del tumor.

Definición: Se refiere a la semejanza o no que tienen las células del tumor con las células normales del mismo tipo de tejido. El grado nuclear se refiere al tamaño y forma del núcleo en las células del tumor y el porcentaje de células del tumor que se están dividiendo; informado por el patólogo en la hoja de patología de acuerdo al Sistema Scarf-Bloom Richardson.

Categorías: 1) Bien diferenciado, 2) moderadamente diferenciado, 3) poco diferenciado y 4) indiferenciado

Escala de medición: Cualitativa Ordinal

Estadificación clínica del tumor primario (cT) (ANEXO)

Definición: La estadificación clínica describe la extensión del cáncer de mama mediante un examen clínico, evalúa el tamaño del tumor y el estado ganglionar, de acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC 2002) de acuerdo al sistema TNM, reportada por los patólogos en la hoja de reporte de patología.

El sistema TNM está basado en la extensión del tumor (**T**), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (**N**), y la presencia de metástasis (**M**).

Categorías: Tx tumor primario no evaluado, Tis tumor insitu, T1 tumor menor de 2cm, T2 tumor de 2cm, pero menor de 5cm, T3 tumor >5cm, T4: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, (c) extensión a piel y pared torácica, (d) cáncer de mama inflamatorio.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Estadificación clínica de ganglios linfáticos regionales (cT) (ANEXO)

Definición: Representa la presencia de metástasis del tumor a ganglios linfáticos regionales, determinado por evaluación clínica según la estadificación TNM (AJCC 2002), reportada por los patólogos en la hoja de informe de patología.

Categorías:

N0: no hay metástasis a ganglio linfático regional

N1: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es)

N2: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijo(s) entre sí o entretejido(s), o a ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes

N3: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparentes

Escala de medición: Cualitativa ordinal

Invasión vascular.

Definición: Constituye la presencia de células tumorales en los vasos sanguíneos, informado por el patólogo después del análisis de la pieza tumoral en el reporte de patología.

Categorías: 0) Ausente, 1) presente

Escala de medición. Cualitativa nominal

VARIABLES DEPENDIENTES

Recaída

Definición: Es la presencia de Enfermedad que a pesar de haber recibido tratamiento con intento curativo, durante la vigilancia aparecen nuevas lesiones locales, regionales o a distancia de la neoplasia primaria, documentada por estudios de imagen y clínicamente, reportada en el expediente clínico, ocurrida dentro de los dos años siguientes al diagnóstico.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Sobrevida libre de enfermedad

Definición: Es el intervalo de tiempo transcurrido en meses desde del inicio del tratamiento radical hasta la aparición del primer evento documentado clínicamente o por estudio de imagen (recurrencia local, recurrencia en mama contralateral, enfermedad a distancia o muerte)

Escala de medición: Cuantitativa discreta

Muerte

Definición: Es el fallecimiento del paciente ocurrido a causa de la enfermedad neoplásica u otra causa. Identificado en el expediente clínico, informado por los familiares de la paciente o bien informado por el certificado de defunción, ocurrida dentro de los dos años siguientes al diagnóstico.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Sobrevida global

Definición: Es el intervalo de tiempo en meses transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

Escala de medición: Cuantitativa discreta.

PROCEDIMIENTOS

Los casos serán identificados a través del censo de pacientes de atención en la consulta externa del servicio de Oncología Médica verificando cumplan con los criterios de selección establecidos. La información generada a partir de las variables medidas será capturada en la hoja de registro de datos e integrar una base de datos computada a través de la cual se realizará el análisis estadístico propuesto.

6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos categóricos se describen usando números y porcentajes

Los datos cuantitativos se presentan en medianas, rangos, medias y desviación estándar

Para comparación de subgrupos se empleo chi cuadradas para variables cuantitativas y la exacta de Fisher para variables cualitativas.

El análisis de sobrevida se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, incluyendo el número de eventos, mediana de supervivencia e intervalo de confianza (IC) del 95%.

La información no disponible, se describió como “desconocido”.

El análisis se realizo mediante el programa de SPSS, versión 17 para Windows.

1.- Análisis univariado: La comparación estadística de las medianas de supervivencia se realizo con la prueba de T.

2.- Análisis multivariado: Se realizó mediante el modelo de Cox y se incluyeron todas las variables con una $p < 0.05$ en el análisis univariado. Los riesgos proporcionales se analizaron usando métodos gráficos y métodos estadísticos, la interacción será considerada como significativa si $p < 0.01$.

7. ASPECTOS ÉTICOS

La propuesta de estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la Declaración de Helsinki.

Por su carácter observacional, descriptivo y retrolectivo no se requiere hoja de consentimiento informado. No se tendrá contacto con los pacientes, únicamente se tendrá acceso a expedientes físicos, electrónico de notas médicas, reporte de patología y de estudios de imagen.

Se solicitará la evaluación de este protocolo por el Comité Local de Investigación en Salud.

8. RECURSOS

8.1 Humanos

Personal de archivo, radiología, patología y el equipo médico de la consulta de oncología médica.

Asesor Clínico Dr. Mario Pérez Martínez Médico Adscrito oncología Médica

Asesor Clínico Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez Médico Adscrito oncología Médica

Asesor Metodológico Dr. Gabriel González Ávila

Autora: Dra. Erika Hernández Miramontes

8.2 Financieros

La información se obtendrá de los reportes de patología (inmunohistoquímica), de los expedientes físicos, electrónicos. No se requerirán estudios adicionales fuera de la institución, como sol estudios de tipificación molecular, ya que no se cuenta con la infraestructura en este hospital e implican una inversión adicional.

8.3 Físicos

El estudio se llevará cabo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. No se requerirá uso de algún área adicional fuera de la institución.

9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Factores pronósticos en cáncer de mama triple negativo.

ACTIVIDADES	FECHA COMPROMISO
Integración y corrección del protocolo de investigación	Septiembre-diciembre 2010
Solicitud de evaluación del protocolo por el CLIS	Diciembre 2010
Captura de los reportes de inmuno-histoquímica de cáncer de mama triple negativo en patología	Enero 2011
Obtener los listado de las pacientes triple negativo	Enero 2011
Revisión de los expedientes clínicos de los casos, conforme a los criterios de selección establecidos y captura de la información en el formato de recolección de datos	Enero 2011
Captura de la información en la base electrónica de datos	Enero 2011
Análisis de la información e Interpretación de resultados	Enero 2011
Integración de resultados, elaboración de discusión y entrega de informe final del trabajo	Enero-febrero 2011
Exposición de resultados	Febrero 2011

10. RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características clínicas y del tumor de las 255 pacientes con cáncer de mama triple negativo estudiadas. La edad promedio fue de 51 años; la mayoría del sexo femenino 99.6%; La etapa clínica que se encontró más frecuente fue la EC II 108 pacientes (46.6%) seguida de EC IIIA 58 pacientes (22,7%), las pacientes con enfermedad metastásica fueron 8 pacientes (3.1%) los sitios de metástasis documentados pulmón/pleura en 4 pacientes, hígado 1 paciente, hueso 3 pacientes, SNC 1 paciente. El tamaño tumoral más frecuente fue 2.1-5.0 cm. con 136 pacientes (53%), seguido de tumor >5cm 54 pacientes (21.1%). Los ganglios linfáticos afectados 1-3 ganglios 67 pacientes (26.2%) 4-9 ganglios 27.4%; la histología predominante fue ductal en 222 pacientes (87%); grado nuclear más frecuente fue pobremente diferenciado 139 pacientes (54.5%); Se encontró ruptura capsular presente en 37 pacientes (14.5%); la invasión linfovascular presente en 116 pacientes (45.5%).

Entre los tratamientos quirúrgicos y de quimioterapia brindados destaca: La mastectomía radical modificada con disección radical de axila a 149 pacientes (58.4%), recibieron QT neoadyuvante sólo 80 pacientes, el principal esquema de quimioterapia administrado fue basado en antraciclinas 56 pacientes (70%), presentaron respuesta parcial a la QT neoadyuvante 64 pacientes (80%) y 10 pacientes presentaron respuesta patológica completa (12.5%); Recibieron quimioterapia adyuvante 199 pacientes, el principal esquema administrados fue basado en antraciclinas 130 pacientes (65.3%); recibieron RT neoadyuvante 11 pacientes (4.3%), radioterapia adyuvante 174 pacientes (67.7%). Tabla 2

Se documentó recurrencia en 71 pacientes que corresponde al 27.8% de la población estudiada. Los principales sitios de afección por orden de frecuencia fueron (piel, pared torácica, sistema nervioso central, hueso, pulmón, hígado y mediastino) la mayoría de las pacientes recibieron quimioterapia con capecitabine y taxano para la recurrencia (38%). Tabla 3

La sobrevida libre de enfermedad media alcanzada en las pacientes que presentaron recaída fue de 25.9 meses y 56.9 meses para las que no presentaron recurrencia; sobrevida global media fue 33.8 meses para las pacientes que fallecieron y 59.8 meses para las pacientes vivas. Tabla 4

En las pacientes con cáncer de mama triple negativo se encontró que 71 pacientes presentaron enfermedad recurrente que fue el 27.8%, se encontraron como predictores independientes para recurrencia con un gradiente positivo al tamaño tumoral ($p=0.037$), ganglios positivos ($p=0.012$), grado de diferenciación ($p=0.024$), ruptura capsular presente ($p=0.002$), invasión linfoscavular presente ($p<0.000$). No fue significativo la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante administrada ($p=0.245$). El tipo de cirugía realizada en las pacientes fue significativa ($p=0.004$) sin embargo es de importancia resaltar que el tipo de cirugía realizada se planeo en base al tamaño tumoral y el compromiso ganglionar. La edad no fue predictor de recurrencia ($p=0.72$). Tabla 5. No obstante después de un análisis multivariado únicamente la invasión linfoscavular fue predictor independiente de recurrencia. Tabla 6.

Como predictores de muerte, se encontraron al tamaño tumoral ($p <0.000$), ganglios positivos ($p<0.000$), ruptura capsular presente ($p=0.002$), invasión linfoscavular presente ($p<0.000$). No fue significativo la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante administrada $p=0.245$; grado de diferenciación no significativo ($p=0.066$) Tabla 7. Sin embargo después de un análisis multivariado se encontró al tamaño tumoral $>2\text{cm}$ y a la invasión linfoscavular como predictor independiente para muerte. Tabla 8.

11. DISCUSIÓN

En el periodo comprendido de enero del 2005 a enero del 2008, se analizaron 421 casos, se eliminaron 166 de estos en 63 no se encontró el expediente físico ni notas en electrónico, 87 no se les realizó la determinación de HER2 Neu sólo cuentan con reporte de receptores hormonales negativos y 16 pacientes se eliminaron por contar solo con HER2 neu ++, no se les realizó FISH ó CISH.

El pronóstico del cáncer de mama triple negativo es menos favorable y la agresividad es evidente, la recurrencia ocurre dentro de los primeros tres años después del diagnóstico y la mayoría de las muertes ocurren en los primeros cinco años. Las recurrencias son de predominio visceral vs óseas que se presentan en otros subtipos de cáncer de mama de buen pronóstico como lo es el luminal A. ⁽³⁰⁾

Perou et al, reportó que las pacientes con cáncer de mama basal-like tienen sobrevida libre de enfermedad más corta que otros tipos de cáncer. ⁽⁵⁾

Banerjee et al reportó que las pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen sobrevidas libres de enfermedad y sobrevida global más corta que las pacientes con otros subtipos de cáncer de mama ambas con ($p < 0.05$). ⁽⁶⁹⁾

Este grupo de pacientes presentaron recurrencia a distancia 33.9% vs 20.4% de las pacientes con todos tipos de cáncer de mama ($p < 0.0001$). La media de tiempo a la recurrencia fue de 2.6 años vs 5 años respectivamente ($p < 0.000$). ⁽⁶⁸⁾. La media de tiempo de sobrevida de la recurrencia a la muerte fue de 9 meses.

Los sitios más comunes de recaída en orden de frecuencia son: Hueso, ganglios linfáticos, sistema nervioso central (6%-46%), pulmón o pleura e hígado. ⁽³¹⁾

La probabilidad de fallecer por cáncer de mama triple negativo vs otros subtipos histológicos es mayor (42.2% vs 28%, respectivamente, $p < 0.0001$). La media de tiempo a la defunción fue de 4.2 años vs 6 años para las pacientes con otro subtipo de cáncer de mama ($p < 0.0001$). ⁽⁶⁸⁾

Las características clínico-patológicas y las variables pronósticas que se han investigado son la edad, raza, tamaño tumoral, margen tumoral, grado de

diferenciación, presencia de invasión linfo-vascular y el compromiso ganglionar. De todas ellas, las que han mostrado una asociación pronóstica para recurrencia temprana de la enfermedad y sobrevida corta son el grado de diferenciación pobremente diferenciado ($p < 0.0001$), media del tamaño tumoral $>2\text{cm}$ ($p < 0.0001$) y ganglios positivos ($p=0.02$).

En nuestro estudio se analizaron si la edad, tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, presencia de invasión linfo-vascular y ruptura capsular, reducirían el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global a corto plazo en el cáncer de mama triple negativo.

Se observó una media de edad al diagnóstico de 51 años en concordancia con lo reportado en la literatura cuya edad promedio es de 53 años.

La media de sobrevida libre de enfermedad que se observó fue de 25.9 meses muy semejante a la informada en la literatura (25-30 meses) y en cambio la sobrevida media de nuestras pacientes fue de 33.8 meses, comparativamente menor (48 meses) al de otros autores.

De las pacientes estudiadas 27.8% presentaron recurrencia de la enfermedad, los principales sitios de afección, por orden de frecuencia, fueron (piel y pared torácica (22.5%), sistema nervioso central (21.1%), hueso (18.3%), pulmón (14%), hígado (9.8%) y mediastino (2.8%).

Se encontraron como predictores independientes para recurrencia al tamaño tumoral (tumor $>2\text{cm}$, $p=0.037$), ganglios positivo ($p=0.012$), grado de diferenciación con un gradiente positivo a mayor indiferenciación ($p=0.024$), ruptura capsular presente ($p=0.002$), invasión linfovascular presente ($p < 0.000$), ellos en concordancia a otras series. Para nuestro caso la edad no fue predictor de recurrencia ($p=0.72$). No obstante después de un análisis multivariado únicamente la invasión linfovascular fue predictor independiente de recurrencia.

Entre los predictores de muerte se encontraron al tamaño tumoral (tumor $>2\text{cm}$ $p < 0.000$), ganglios positivos ($p < 0.000$), ruptura capsular presente ($p=0.002$), invasión linfovascular presente ($p < 0.000$). No fueron significativos la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante administrada ($p=0.245$); ni el grado de diferenciación ($p=0.066$). Sin embargo después de un análisis multivariado se encontró al tamaño tumoral $>2\text{cm}$ y a la invasión linfovascular como predictor independiente para muerte.

Consideramos como debilidad de nuestro estudio, el hecho de que la recurrencia de la enfermedad no se les tomo biopsia a las pacientes por no ser

factible en la recurrencia visceral .Se sabe que la naturaleza de la recurrencia puede ser diferente a neoplasia primaria, su pronóstico y el enfoque terapéutico; aunque el comportamiento biológico de las pacientes estudiadas que presentaron recurrencia es similar al reportado en la literatura.

Un tercio de las pacientes recibió el tratamiento radical y la quimioterapia en otros hospitales, solo las enviaron a nuestro hospital para recibir tratamiento de radioterapia, al término del tratamiento se derivaron a sus hospital general de zona, el periodo de seguimiento fue escaso desconocemos su status actual.

La vigilancia que se les otorga a las pacientes en nuestro hospital es aproximadamente de 3 años, debido a que en los primeros 2 años ocurren las recurrencias en las pacientes cáncer de mama, al término de la vigilancia se se envían a sus hospitales generales de zona. Evidentemente subestima la probabilidad de recurrencia a un periodo razonable de seguimiento.

Las pacientes con HER2 positivo ++, no se les realizó estudio de La hibridación in situ con fluorescencia (FISH) ó cromogénica (CISH). A diferencia de la inmunohistoquímica, las técnicas representan una medida más objetiva y cuantitativa de Her2, y actualmente es considerada como la técnica *gold standard* para la determinación de Her2. Existe un 24% de concordancia entre las pacientes con HER 2++ por inmunohistoquímica y amplificación de genes cuando se realiza por FISH. (70) Se desconoce qué porcentaje de estas pacientes son Her2 +++, por lo que no se incluyeron en el estudio.

12. CONCLUSIONES:

Al igual que lo reportado en la literatura se concluye que las pacientes con cáncer de mama triple negativo tiene un periodo medio libre de enfermedad fue de 25.9 meses y la sobrevida media de 33.8 meses.

Los factores predictores para recurrencia fueron tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar, presencia de invasión linfo-vascular y ruptura capsular reducen el periodo libre de enfermedad. Sin embargo en el análisis multivariado solo la invasión linfovascular fue predictor de recurrencia.

Estos mismo factores reducen la sobrevida global, excepto el grado de diferenciación y en el análisis multivariado el tamaño tumoral >2cm y la invasión linfovascular fueron predictores de muerte.

La edad no es factor predictor de recurrencia ni de muerte.

13. TABLAS Y CUADROS DE RESULTADOS

Tabla 1. Características clínicas y tumorales en 255 pacientes con cáncer de mama triple negativo

Variable	n	%
Edad		
Media (años) ± DE	51 ± 13.8	
Sexo F/M	254/1	
Etapa clínica		
Desconocido	19	7.4
I	10	3.9
IIA	61	23.9
IIB	47	22.7
IIIA	58	22.7
IIIB	27	10.6
IIIC	25	9.8
IV	8	3.1
Tamaño tumoral (cm)		
TX	17	6.6
0.1-0.5	0	0
0.6-1.0	2	0.8
1.1-2	13	5.0
2.1-5	136	53.3
>5	54	21.1
Inflamatorio	18	7.0
T4a	2	0.8
T4b	12	4.7
T4c	1	0.4
Número de ganglios linfáticos		
NX	13	5
0	78	30.5
1-3	67	26.2
4-9	70	27.4
>10	27	10.5
Histología		
Desconocido	14	5.5
Ductal	222	87
Lobulillar	6	2.3
Mixto	4	1.6
Medular	2	0.8
Otros	7	2.7
Grado nuclear		
Desconocida	35	13.7
Bien diferenciado	7	2.7
Moderadamente diferenciado	72	28.2
Pobremente diferenciado	139	54.5
Indiferenciado	2	0.8
Ruptura capsular		
Presente	37	14.5
Desconocido	115	45
Invasión linfovascular		
Presente	116	45.5
Desconocido	105	41.2

Tabla 2. Características del tratamiento recibido en 255 pacientes con cáncer de mama triple negativo

Variable	n	%
Cirugía inicial		
Cuadrantectomía + BGC	12	4.7
Cuadrantectomía + DRA	74	29
MRM + DRA	149	58.4
Mastectomía simple	2	0.8
Mastectomía total	1	0.4
No cirugía	17	6.6
Quimioterapia Neoadyuvante		
Ninguna	175	68.6
Basada antraciclina	56	21.9
Basada antraciclina+ taxano	2	0.7
Basada en taxano	13	5.0
Basada en platino	7	2.7
Capecitabine	1	0.3
Gemcitabine	1	0.3
Respuesta a la neoadyuvancia		
Respuesta parcial	64	80
Respuesta completa	10	12.5
Progresión	6	7.5
Quimioterapia Adyuvante		
Ninguna	48	18.7
Basada antraciclina	130	50.6
Taxano	42	16.3
Basada antraciclina+ taxano	7	2.7
Capecitabine	4	1.6
CMF	18	7.0
Hormonoterapia	6	2.3
Quimioterapia paliativa	8	3.1
Radioterapia Neoadyuvante		
Si	11	4.3
Radioterapia Adyuvante		
Sí	174	67.7

Tabla. 3 Sitios de afección y tratamiento en 71 pacientes con cáncer de mama triple negativo que presentaron recurrencia.

	n	%
Primera recurrencia	71	27.8
Número de sitios de recurrencia		
Solo un sitio de recurrencia	61	
Doble sitio de recurrencia	10	
Sitios de la primera recurrencia		
Pulmón/Pleura	10	14.0
Hígado	7	9.8
Hueso	13	18.3
Piel/pared torácica	16	22.5
Ganglios linfáticos regionales	4	5.6
Ganglios distales	4	5.6
Sistema nervioso central	15	21.1
Mediastino	2	2.8
Quimioterapia para la recurrencia		
No recibieron quimioterapia	21	29.5
Antraciclina	2	2.8
Taxano	13	18.3
Vinorelbine	5	7.0
Capecitabine	14	19.7
Platino combinado	10	14
Ciclofosfamida	1	1.4
Hormonoterapia	1	1.4
Otros	4	5.6

Tabla 4. Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en 255 pacientes con cáncer de mama triple negativo

Sobrevida libre de enfermedad (meses)	X ± DE	Intervalo	Valor de p
Recaída (n=71)	25.9±32.9	(1-240 meses)	<0.000
No recaída	56.9±16.4		
Sobrevida Global (meses)			
Muerto (n=64)	33.8±20.9	(5-126 meses)	<0.000
Vivo	59.8±20.2		

Tabla 5. Predictores de recurrencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo

	n (%)	Valor de p
Edad al diagnóstico		0.72
Tamaño tumoral (cm)		0.037
TX	3 (17.6)	
0.1-0.5	0	
0.6-1.0	0	
1.1-2	2 (15.4)	
2.1-5	31 (22.8)	
>5	22 (40.7)	
Inflamatorio	6 (33.3)	
T4a	2 (100)	
T4b	5 (41.7)	
T4c	0	
Grado nuclear		0.024
Desconocido	8 (22.9)	
Bien diferenciado	2 (28.6)	
Moderadamente diferenciado	14 (19.4)	
Pobremente diferenciado	46 (33.1)	
Indiferenciado	1 (50)	
Número de ganglios linfáticos		0.012
NX	3 (23.1)	
0	13 (16.7)	
1-3	19 (28.8)	
4-9	21 (30.4)	
>10	15 (53.6)	
Ruptura capsular		0.002
Presente	18 (48.6)	
Invasión linfovascular		<0.000
Presente	48 (41.4)	
Respuesta a la quimioterapia (n=80)		0.245
Respuesta parcial	26 (32.5)	
Respuesta completa	2 (2.5)	
Cirugía realizada		<0.004
CC+BCG	0	
CC+DRA	20 (27)	
MRM+DRA	50 (33.6)	
MS	0	
MT	0	
No cirugía	1 (5.9)	

Tabla 6. Análisis multivariado de predictores para recurrencia en cáncer de mama triple negativo.

Variable	β	OR	IC 95%	Valor p
Invasión linfovascular	-3.12	0.044	0.006-0.332	0.002

Tabla 7. Predictores de sobrevida global en 64 pacientes con cáncer de mama triple negativo.

	n (%)	Valor de p
Edad al diagnóstico		0.72
Tamaño tumoral (cm)		<0.000
TX	4 (23.5)	
0.1-0.5	0	
0.6-1.0	0	
1.1-2	1 (7.7)	
2.1-5	19 (14)	
>5	22 (40.7)	
Inflamatorio	9 (50)	
T4a	2 (100)	
T4b	7 (58.3)	
T4c	0	
Grado nuclear		0.066
Desconocido	7 (20)	
Bien diferenciado	1 (14.3)	
Moderadamente diferenciado	14 (19.4)	
Pobremente diferenciado	40 (28.8)	
Indiferenciado	2 (100)	
Ganglios linfáticos		<0.000
NX	3 (23.1)	
0	10 (12.8)	
1-3	14 (21.2)	
4-9	25 (36.2)	
>10	11 (39.3)	
Ruptura capsular		0.002
Presente	13 (35.1)	
Invasión linfovascular		<0.000
Presente	38 (32.8)	
Respuesta a la quimioterapia		<0.000
Respuesta parcial	29 (41.4)	
Respuesta completa	3 (30)	

Tabla 8. Análisis multivariado de predictores para muerte en cáncer de mama triple negativo

Variable	β	OR	IC 95%	Valor p
Invasión linfovascular	0.392	1.48	1.19-1.83	<0.001
Tamaño Tumoral	0.186	1.20	0.65-2.22	<0.001

14. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dupont WD, Page DL. Risk factor for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.* 1985; 312:146-151
- 2.- Pier Franco Conte, The2007 Rome Forum on the Treatment of Breast Cancer: first-line treatment choices for metastatic breast cancer in Europe; *EJC supplements* 6, No.8 (2008) I
- 3.- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5367-5374
- 4.- C.Liedtke, K Broglio, S. Moulder et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer
- 5.- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-752, 2000
- 6.- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani Ret al. Gene expression patterns of breast carcinoma distinguish tumor subclasses with clinical implications . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10869-10874
- 7.- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast Cancer molecular subtypesrespond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11.5678-5685.
- 8.- TanD, Marchió C, Jones R et al. Triple Negative Breast Cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111:27-44
- 9.- Arnes JB, Brunet JS, Stefansson I, et al: Placental cadherin and the basal epithelial phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Clin Cancer Res* 11:4003-4011, 2005.
- 10.- Foulkes W, Stefansson I, Chappuis P, et al: Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1482-1485, 2003.

- 11.- James C, Quinn J, Mullan P, et al: BRCA1, a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 12:142-150, 2007.
- 12.- Laakso M, Loman N, Borg A, et al: Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: True basal phenotype confined to brca1 tumors. *Mod Pathol* 18:1321-1328, 2005.
- 13.- Lakhani S, Reis-Filho J, Fulford L, et al: Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 11:5175-5180, 2005.
- 14.- Kennedy R, Quinn J, Mullan P, et al: The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 96:1659-1668, 2004.
- 15.- Breast Cancer Linkage Consortium: Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 349:1505-1510, 1997.
- 16.- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8418-8423, 2003.
- 17.- **Emad A. Rakha PhD, Maysa E. El-Saye, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer, January 2007 ;109,25-32**
- 18.- Fulford L, Easton D, Reis-Filho J et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006;49:22-34
- 19.- Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5175-5180
- 20.- Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME et al. Clinicopathological features and sites of recurrence according to breast cancer subtype in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *J. Clin Oncol* 2009; 27(abstr 543)
- 21.- Reis -Filho J, Milanezi F, Steele D et al. Metaplastic breast carcinoma are basal-like tumours. *Histopathology* 2006;49:10-21
- 22.- Jacquemier J, Padovani, Rabayrol L et al. Typical medullar breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J Pathol* 2005; 207:260-268.

- 23.- Cleator S, Heller W, Coombes R: Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 3:235-244, 2007.
- 24.- Carey L, Perou C, Livasy C, et al: Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. *JAMA* 295:2492-2502, 2006.
- 25.- Reis-Filho J, Milanezi F, Steele D, et al: Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 49:10-21, 2006.
- 26.- Reis-Filho J, Milanezi F, Steele D, et al: Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 49:10-21, 2006.
- 27.- Carey L, Perou C, Livasy C, et al: Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. *JAMA* 295:2492-2502, 2006.
- 28.- Dent R TM, Pritchard KI, Hanna WM, et al: Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13:4429-4434, 2007.
- 29.- Liedtke C, Mazouni C, Hess K, et al: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1275-1281, 2008
- 30.- Rodriguez-Pinilla SM, Sarrío D, Honrado et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression on node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:1533-1539.
- 31.- Lisa A. Carey, E. Claire Dees, Lynda Sawyer, et al. The triple negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13(8).
- 32.- Lin Nu, Claus E, Sohl J et al Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer* 2008; 113:2638-2645
- 33.- Dawood S, Broglio K, Esteva FJ et al. Survival among women with triple receptor –negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2009;20:621-627
- 34.- Rakha E, El-Sayed M, Green A et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-3
- 35.- Kennedy R, Quinn J, Mullan P, et al: The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 96:1659-1668, 2004.

- 36.- Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME et al. Clinicopathological features and sites of recurrence according to breast cancer subtype in the National Comprehensive Cancer Network(NCCN). J. Clin Oncol 2009;27(abstr 543).
- 37.- Carey L, Perou C, Livasy C, et al: Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. JAMA 295:2492-2502, 2006.
- 38.- Bauer K, Brown M, Cress R, et al: 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 109:1721-1728, 2007.
- 39.- Morris G, Naidu S, Topham A, et al: Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: A single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 110:876-884, 2007.
- 40.- Piccart-Gebhart M J, Proctor M, Leyland –Jones B, et al, Trastuzumab after adjuvant chemotherapy for operable HER 2 Neu positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1659-72
- 41.- Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer N Engl J M Med 2005;353;1673-84
- 42.- Jacquemier J, Padovani, Rabayrol L et al. Typical medullar breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. J Pathol 2005; 207:260-268.
- 43.- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100:8418-23
- 44.- Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict responseto chemotherapy women with locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7265-77.
- 45.- Liedtke C, Mazouni C, Hess K, et al: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 26:1275-1281, 2008.

- 46.- Pivot X, Llombart- Cussac A, Martin M,et.al Clinical activity of the novel epothilone B analog, ixabepilone in triple negative Breast Cancer patients. EJC Suppl 2008; 6(7):134, Abstrac 290
- 47.- Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, et al: Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. Nat Med 9:568-574, 2003.
- 48.- Turner N, Tutt A, Ashworth A: Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer 4:814-819, 2004.
- 49.- Pivot X,Llombart- Cussac A, Martin M,et.al Clinical activity of the novel epothilone B analog, ixabepilone in triple negative Breast Cancer patients. EJC Suppl 2008;6(7):134,Abstrac 290
- 50.- Hortobagyi GN, Perez E, Vrdoljak E,et.al, Analysis of overall survival among patients with metastatic breast cancer receiving either ixabepilone plus capecitabine or capecitabine alone:results from two randomized phase III trials. ASCO Breast Cancer symposium 2008; abstract 186
- 51.- Kakolyris S,Kalbakis K,Potamianou A, et al Salvage chemotherapy with gencitabine and oxaliplatin in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. Oncology. 2006;70 (4):273-279
- 52.- Airoidi M, Cattel L, Passera R, et al. gemcitabine and oxapliplatin in patients with metastatic breast cancer resistant to or pretreated with both antracyclineand taxanes: clinical and pharmacokinetic data. Am J Clin Oncol . 2006;29(5):490-494.
- 53.- Finn RS, Dering J,Ginther C, et al. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal- type/ "triple negative" breast cancer cell lines growing in vitro. Breast Cancer Res Treat. 2007: 105(3) :319-326
- 54.- Carey La, Mayer E, Marcom PK. EGFR inhibition with cetuximab in metastatic triple negative (basal like) breast cancer. Breast Cancer Res Treat.2007;106 (suppl1). Abstract 307.
- 55.- Nielsen T, Hsu F, Jensen K, et al: Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 10:5367-5374, 2004

- 56.- Carey L, Mayer E, Marcom P, et al: TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab in metastatic triple negative (basal-like) breast cancer (abstract 307). *Breast Cancer Res Treat* 106(suppl 1):S32, 2007
- 57.- Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al, for the Translational Breast Cancer Research Consortium: TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer (abstract 1009). *J Clin Oncol* 26(15S):43s, 2008.
- 58.- O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S, et al: Preliminary results of a randomized phase ii study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer (abstract 308). *Breast Cancer Res Treat* 106(suppl 1):S32, 2007
- 59.- Bryant H, Schultz N, Thomas H, et al: Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434:913-917, 2005.
- 60.- Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al: Targeting the DNA repair defect in brca mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434:917–921, 2005.
- 61.- Swain S: Triple-negative breast cancer: Metastatic risk and role of platinum agents. Presented at the Annual Meeting of the American Society for Clinical Oncology; Clinical Science Symposium; Chicago; June 3, 2008
- 62.- Fong PC, Boss DS, Carden CP, et al: AZD2281 (KU-0059436), a PARP (poly ADP-ribose polymerase) inhibitor with single agent anticancer activity in patients with BRCA deficient ovarian cancer: Results from a phase I study (abstract 5510). *J Clin Oncol* 26(15S):295s, 2008
- 63.- Kopetz S, Mita MM, Mok I, et al: First in human phase I study of BSI-201, a small molecule inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP) in subjects with advanced solid tumors (abstract 3577). *J Clin Oncol* 26(15S):172s, 2008.
- 64.- Miller K, Wang M, Gralow J, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666-2676, 2007.
- 65.- Abrams T, Murray L, Pesenti E, et al: Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor su11248 as a single agent and in combination with “standard of care” therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2:1011-1021, 2003.

66.- Burstein H, Elias A, Rugo H, et al: Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 26:1810-1816, 2008.

67.- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1938-48.

68.- Rebecca Dent, Maureen Trudeau, Kathleen I Pritchard. Triple negative breast cancer: Clinical Features and patterns of recurrence *Clin Cancer Res* 2007;13,4429-4434

69.- Benerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal Like carcinomas: Clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006; 59; 729-735.

70.- Mass RD, Sanders C, Chariene K, et al: The concordance between the clinical trial assay and Fluorescence insitu Hybridation Fish in the Herceptin pivotal; *Proc Am Soc; Clin Oncol* 19:75a,2000 (abstr 291).

15. ANEXOS

Definiciones TNM

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas tanto para la clasificación clínica como la patológica. Si la medición se realiza mediante un examen físico, el examinador usará los títulos principales (T1, T2 o T3). Si se usan otras mediciones, como las mediciones mamográficas o patológicas, se pueden usar los subconjuntos de T1. Los tumores se deben medir redondeando la cifra según el incremento más cercano a 0,1 cm.

Tumor primario (T)

TX: el tumor primario no se puede evaluar.

T0: no hay prueba de tumor primario.

Tis: carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* o enfermedad de Paget del pezón sin invasión del tejido de normal de la mama.

Tis (DCIS): carcinoma ductal *in situ*.

Tis (LCIS): carcinoma lobular *in situ*.

Tis (Paget): enfermedad de Paget del pezón sin tumor. [*Nota: la enfermedad de Paget relacionada.*]

T1: tumor no mayor de 2,0 cm en su mayor dimensión.

T1mic: microinvación no mayor de 0,1 cm en su dimensión mayor.

T1a: tumor mayor de 0,1 cm, pero no mayor de 0,5 cm en su dimensión mayor.

T1b: tumor mayor de 0,5 cm, pero no mayor de 1,0 cm en su dimensión mayor.

T1c: tumor mayor de 1,0 cm pero no mayor de 2,0 cm en su dimensión mayor.

T2: tumor mayor de 2,0 cm, pero no mayor de 5,0 cm en su dimensión mayor.

T3: tumor mayor de 5,0 cm en su dimensión mayor.

T4: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, solo como se describe a continuación.

T4a: extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral.

T4b: edema (incluso piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o ganglios satélites de la piel limitados a la misma mama.

T4c: ambos casos T4a y T4b.

T4d: carcinoma inflamatorio.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente).

N0: no hay metástasis a ganglio linfático regional.

N1: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es)

N2: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral (es) fijo (s) entre sí o entretelado(s), o a ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis clínicamente aparente en ganglio linfático.

N2a: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí (entretelados) o a otras estructuras.

N2b: metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes en *ausencia* de metástasis clínicamente aparente de ganglios linfáticos.

N3: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparentes en *presencia* de metástasis clínicamente aparente de ganglio linfático axilar clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático mamario axilar o interno, o sin este

N3a: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)

N3b: metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilaterale(s) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)

N3c: metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

Clasificación patológica (pN)

pNX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, no se extrajeron para su estudio patológico o se extrajeron anteriormente)

pN0: sin metástasis, histológicamente, en los ganglios linfáticos regionales y sin examen adicional de células tumorales aisladas (CTA)

pN0 (i-): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional, IHQ negativo.

pN0 (i+): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional, IHQ positivo y sin agrupación IHQ mayor de 0,2 mm.

pN0 (mol-): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional y los hallazgos moleculares son negativos (RCP-TI)

pN0 (mol+): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional y los hallazgos moleculares son positivos (RCP-TI)

pN1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente**

pN1mi: micrometástasis (mayor de 0,2 mm. pero no mayor de 2,0 mm)

pN1a: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.

pN1b: metástasis en ganglios mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente**

pN1c: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente (Si se relaciona con más de tres ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamaros internos se clasifican como pN3b para reflejar un aumento de la carga tumoral.)

pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes en *ausencia* de metástasis de ganglios linfáticos axilares a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijos entre sí o a otras estructuras

pN2a: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)

pN2b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis en ganglios linfáticos axilares.

pN3: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes* en *presencia* de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamarios internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

pN3a: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares.

pN3b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes* en *presencia* de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglio linfático centinela pero que no es clínicamente aparente**

pN3c: metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Metástasis a distancia (M)

MX: no se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia.

M0: no hay metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

ESTADIO			
0	TIS	NO	MO
I	T1	NO	MO
IIA	TO	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Cualquier T, cualquier N, M1

Grado:

- 16. GX No es posible asignar un grado (Grado indeterminado).
- 17. G1 Bien diferenciado (Grado bajo).
- 18. G2 Moderadamente diferenciado (Grado intermedio).
- 19. G3 Mal diferenciado (Grado alto).
- 20. G4 Indiferenciado (Grado alto).

La respuesta al tratamiento puede ser:

- **Completa:** Si se ha producido la desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad.
- **Parcial:** Si existe una disminución mayor del 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- **Objetiva:** Es la respuesta completa o parcial.
- **Progresión:** Si aparece cualquier lesión nueva o existe un aumento mayor del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- **Estable:** Si existe crecimiento o reducción del tumor que no cumple ninguno de los criterios anteriores.

ESCALA DE EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO FÍSICO [ECOG]

Eastern Cooperative Oncology Group.

- **0** - Paciente totalmente asintomático y es capaz de realizar todas las actividades normales sin ninguna limitación.
- **1** - Paciente presenta síntomas, limitado para realizar una actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros.
- **2** - Paciente ambulatorio y capaz de cuidar a sí mismo, pero incapaz de realizar ningún trabajo. Ambulante y despierto más del 50% de las horas de vigilia.
- **3** - Paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por presencia de síntomas, capacidad limitada para los cuidados personales, encamado o confinado a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
- **4** - Paciente permanece encamado el 100%, completamente incapacitado. No puede realizar los cuidados personales.
- **5** - Paciente moribundo o morirá en pocas horas.

RECEPTORES HORMONALES

Son un factor nuclear estimulado por ligandos, responsable de los efectos biológicos de los esteroides hormonales. Pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que incluyen a los receptores esteroídicos, retinoicos y otros. Son activados por moléculas pequeñas, de carácter lipófilo, que se unen a los mismos en un área hidrofóbica específica para cada ligando. Se expresan hasta en el 80% de los cánceres de mama.

HER 2 NEU

Factor de crecimiento epidérmico que se localiza de forma normal en la superficie celular de muchas poblaciones celulares y su activación está relacionado con procesos de activación, diferenciación, proliferación celular. Su sobreexpresión, se encuentra presente en el 20% de los casos de cáncer de mama.