



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: PREVALENCIA,  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y  
DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL  
DE MÉXICO. REVISIÓN DE 5 AÑOS Y COMPARACIÓN  
CON LA LITERATURA.**

## **T E S I S DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**  
PRESENTA:

**DRA. ADRIANA PULIDO PALAFOX.**

ASESORES: DR. SERGIO PEDRAZA BARAJAS.  
DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO.  
DRA. ALEJANDRA ZARATE OSORNO.

MÉXICO D.F.

MAYO 2013



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.

## **DEDICATORIA:**

**A mi mamá Guadalupe Palafox Gómez por tu incondicional amor, confianza, cariño, apoyo y fuerza que me transmites para seguir adelante logrando mis metas y sueños.**

**A mi padre Adrián Agustín Pulido Vega Gil que aunque físicamente no estés conmigo y desde donde estés, fuiste un ejemplo de vida, amor, fortaleza y parte fundamental para lograr este sueño.**

**A mi esposo Hugo Alberto Franco Santillán por estar a mi lado en las buenas y en las malas, comprendiendo, apoyando y confiando en mí, siendo una motivación para la realización y culminación de la Especialidad.**

**A mi hijo Hugo Adrián por apoyarme y regalarme de su tiempo para lograr esta meta y realizarme profesionalmente.**

**A toda mi familia y en especial a mi tío Dr. Gustavo A. Vega Gil Hernández, por tú apoyo y ejemplo profesional.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A Dios por permitirme llegar a este privilegiado momento en mi vida, y acompañarme en cada una de mis metas logradas.**

**Al Dr. Sergio Pedraza Barajas por apoyarme en este proyecto, depositando en mí su confianza y dedicando su tiempo para lograrlo.**

**A la Dra. Alejandra Zarate Osorno y al Servicio de Patología del Hospital Español por colaborar en este proyecto.**

**A la Dra. Ana Isabel Hernández por su tiempo y colaboración para lograr este proyecto.**

**A la Dra. María Mónica Gallegos Allier y al Dr. Abdiel Antonio Ocampo por sus aportaciones en los conocimientos logísticos de este trabajo.**

**A mis Maestros por la enseñanza, confianza, apoyo incondicional en momentos difíciles en mi vida personal, y en mi crecimiento profesional.**

**CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO. REVISIÓN DE 5 AÑOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA.**

**INDICE**

GLOSARIO.....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
OBJETIVO.....	9
JUSTIFICACIÓN .....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN .....	19
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA .....	26

## GLOSARIO

**CMTN:** Cáncer de Mama Triple Negativo.

**Her2/neu:** Receptor de Factor de Crecimiento Epidermoide (Human Epidermal Growth factor receptor 2).

**BRCA1:** Proteína Susceptible a Cáncer de Mama Tipo 1.

**IHC:** Inmunohistoquímica.

**ASCO/CAP:** American Society of Clinical Oncology / College of American Pathology.

**EGFR:** Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico.

**DNA:** Acido Desoxirribonucleico.

**RNA:** Ácido Ribonucleico.

**BL:** Cáncer de Mama Basal Like.

**PARP:** Proteína Poli (ADP-ribosa) Polimerasa.

**Ki67:** es un marcador de proliferación celular, expresado en todas las fases del ciclo celular, excepto en fase G0.

**Proteína p53:** Gen supresor de tumor, involucrada en el ciclo celular, reparación del ácido desoxirribonucleico (DNA) y apoptosis.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la segunda causa de mortalidad en las mujeres y es la causa principal de mortalidad por cáncer en mujeres entre los 40-55 años. <sup>[1]</sup>

En México cada año mueren más de 3,500 mujeres por cáncer de mama, convirtiéndose en la primera causa de decesos y en el segundo tumor más frecuente en este grupo de la población. <sup>[1]</sup>

Los Cánceres de Mama Triple Negativo (CMTN) representan aproximadamente el 20% de los cánceres diagnosticados en el mundo, que son casi 200 000 casos por año. <sup>[2]</sup>

Estos tumores tienden a ser más agresivos que otros subtipos y en general, no hay tratamientos específicos disponibles. Aunque los principios básicos del diagnóstico y manejo de los CMTN son similares a los otros tipos de cáncer, muchos aspectos incluyendo los factores de riesgo, características moleculares o histopatológicas y la sensibilidad a la quimioterapia son únicos para los CMTN. <sup>[2]</sup>

La definición del CMTN es un tumor mamario que no expresa receptores de estrógeno, progesterona, ni receptor de factor de crecimiento epidermoide (Her2/neu) por ello, recibe el nombre de “triple negativo”. <sup>[3]</sup>

El Her2/neu es un proto-oncogen encontrado en el cromosoma 17.

Contiene una proteína y funciona como un receptor de membrana celular. <sup>[4]</sup>

Los factores de riesgo para los CMTN son los siguientes: mujeres premenopáusicas jóvenes, con historia familiar de cáncer mamario, en latinoamericanas y en mujeres de raza negra. <sup>[3,5-6]</sup> Otros factores son: mujeres con obesidad abdominal (medido con radio cintura-cadera) siendo 0.77-0.83, <sup>[7]</sup> multiparidad (3 ó más gestaciones), primer parto a edad temprana y mutaciones de BRCA1 (proteína susceptible a cáncer de mama tipo 1). <sup>[5-6,8]</sup>

El diagnóstico de los CMTN es por exclusión, basado en la falta de expresión de receptores de estrógenos y progesterona por inmunohistoquímica (IHC), así como la falta de expresión del gen Her2/neu. Los puntos de corte para esta definición, están descritos por la American Society of Clinical Oncology / College of American Pathology (ASCO/CAP) como receptores negativos menor de 1% por IHC, o bien 0 ó 1+ con el mismo procedimiento. <sup>[2]</sup>

La mayoría de este tipo de tumores pueden ser histológicamente tanto ductales como lobulillares, sin embargo el mayor porcentaje es de tipo ductal infiltrante y casi todos serán de grado III, es decir, poco diferenciados, con invasión del margen y una respuesta linfocítica del estroma. <sup>[1]</sup>

Para entender mejor las características moleculares de los CMTN tendremos que hacer dos definiciones:

1.- Expresión: se refiere a la cantidad de proteínas que elabora una célula. El estudio de la expresión proteica en las células cancerosas puede brindar



información sobre un tipo específico de cáncer, el mejor tratamiento que se puede usar y la eficacia del mismo. [9,10]

2.- Sobreexpresión: en el campo de la biología, es la elaboración de numerosas copias de una proteína u otra sustancia. La sobreexpresión de ciertas proteínas u otras sustancias puede influir en la formación de un cáncer. [9-10]

(figura1).



**Fig.1** Tomada de <http://www.medscape.com/Medscape/treatmentupdate/2000/tu02/public/toc-tu02.html>.

Las características moleculares de los CMTN son las siguientes:

expresan citoqueratinas basales (particularmente 5, 14 y 17), así como receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), las cuales están asociadas con un mal pronóstico. [11]

También, son más propensos a expresar marcadores mioepiteliales como las caveolinas, c-Kit 1 y caderinas. Se ha visto que estos tumores presentan células con mutación del BRCA1. [12,13]

Además, estos tumores tienen alta expresión de genes asociados con la proliferación como el Ki67 y la Proteína p53. [14,15]

La proteína Ki67, es un marcador de proliferación celular, expresado en todas las fases del ciclo celular, excepto en fase G0. Ki67 se correlaciona con tumores de alto grado histológico, con negatividad a receptores, gran tamaño tumoral y metástasis ganglionares. [16]

La Proteína p53 es un gen supresor de tumor, involucrada en el ciclo celular, reparación del ácido desoxirribonucleico (DNA) y apoptosis. Generalmente se correlaciona con alto grado histológico, expresión de Her2/neu y un alto índice de proliferación; cerca de un 50% de los CMTN tienen una aberración en p53 detectada por IHC. [16-17,18] Muchas de estas características están asociadas con un mal pronóstico en cáncer de mama. [10,19]

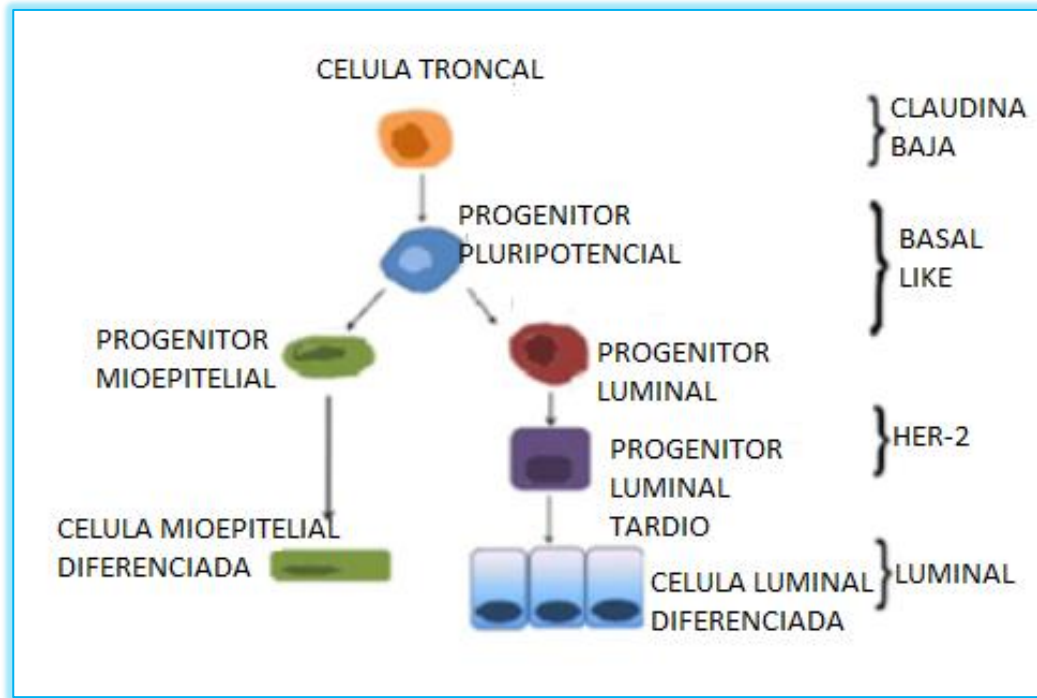
Por lo tanto, los tumores triple negativo se asocian con mayor tamaño tumoral, peor índice pronóstico de Nottingham y en la escala de Scarff Bloom Richardson (modificada por Elston Ellis) con mayor puntaje, además de mayor tasa de recaída y metástasis, siendo el lugar más frecuente el sistema nervioso central. [20]

Cabe mencionar que dentro de los CMTN, existen subtipos cuya clasificación es importante porque tienen relación en cuanto al pronóstico y tratamiento específico, que dan la pauta para el mejor control de esta patología.

En su escrito, Perou et al, en el año 2000 clasificó el cáncer de mama con distinciones moleculares, utilizando técnicas basadas con ácido ribonucleico (RNA) e IHC, que derivan de las células progenitoras: [21,22]

- 1) LUMINAL (A y B):** receptores de estrógenos positivos.
- 2) HER-2 enriquecido:** comprende los cánceres de mama HER-2 positivos.
- 3) Subtipos para receptores estrógenos negativos,** que a su vez incluyen:
  - BASAL-LIKE (BL) (1 Y 2).
  - CLAUDIN LOW (PROTEINA CLAUDINA BAJA).
  - INTERFERON EXPRESADO.
  - RECEPTOR DE ANDROGENO.
  - NORMAL-LIKE: comparte características del tejido mamario normal.

(Figura 2).



**Fig.2** Prat A, Perou C: Mammary development meets cancer genomics. Nat Med. 2009, August;15(8):842-4.<sup>[23]</sup>

Las características de los CMTN descritas en muchos artículos, están basados en los tumores BL por las similitudes que guardan entre sí.

Se analizará brevemente la terapéutica empleada en estos tumores con quimioterapia y nuevos tratamientos que se están estudiando. Estos tumores no son tratables con hormonoterapia, o trastuzumab, por lo que el oncólogo solamente puede usar quimioterapia para tratarlos. Se ha observado que son más sensibles a paclitaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.<sup>[24]</sup>

Aún con la quimioterapia, se ha observado que el riesgo de recurrencia sigue siendo alto, entre 30% y 40%.<sup>[25]</sup>

Los inhibidores poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP) están surgiendo como tratamientos prometedores contra el CMTN.<sup>[25]</sup> Los PARP son una familia de

enzimas que participan en procesos celulares múltiples, como la reparación de DNA por ejemplo, en la mutación del BRCA. [26]

El inmunofenotipo triple negativo se ha asociado con mayor frecuencia de recurrencia y menor tiempo de supervivencia.

En este estudio se analizarán los factores de riesgo tales como edad, tamaño tumoral, glándula mamaria afectada, estirpe histológica, grado histológico y ganglios positivos a malignidad.

Se analizará la asociación entre características moleculares de la expresión de la proteína Ki67 y la Proteína p53 como factores pronósticos independientes, y la sobreexpresión de ambas proteínas, así como con ganglios axilares positivos, para así establecer factores de mal pronóstico y compararlos con la literatura mundial. Se propone dar seguimiento en otro estudio a futuro para valorar respuesta al tratamiento sistémico con quimioterapia, la recurrencia, la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

## **OBJETIVOS**

Conocer la prevalencia de las pacientes con CMTN, que fueron atendidas en el Hospital Español de México durante el periodo comprendido entre 2005-2010.

Describir y analizar los factores de riesgo de mal pronóstico a partir de las características IHC y clínico-histopatológicas: edad, estado menopaúsico, tamaño tumoral, mama afectada, tipo y grado histológico, estado de afección axilar; así como la expresión de Ki67 y p53.

Se buscará asociación entre la expresión de Ki67 y p53 como factor pronóstico independiente y entre ambas, así como el grado histológico y la presencia de ganglios positivos en este tipo de tumores.

En este estudio se revisará la literatura y sólo se confirmarán los factores de mal pronóstico. La recurrencia y sobrevida se podrá revisar en un siguiente estudio.

## **JUSTIFICACIÓN**

Este trabajo de tesis encuentra justificación en cuanto que destaca la importancia de un problema de salud en México y el Mundo.

Existen pocos estudios acerca de los CMTN, sin embargo; su frecuencia va en aumento y los factores de riesgo descritos en el cáncer de mama habituales difieren en este tipo de tumores. Se analizarán los datos obtenidos para conocer mejor la evolución de esta patología y establecer los factores de riesgo para un pronóstico adverso y así poder ayudar a establecer un tratamiento específico, esperando una mejor respuesta, mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en futuro.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El tipo de estudio corresponde a un estudio descriptivo, retrospectivo de cohorte transversal. Revisando a todas las pacientes en la base de datos de los Departamentos de Ginecología-Obstetricia y Patología del Hospital Español de México durante el periodo 2005-2010, se identificaron por historia clínica los casos de cáncer de mama.

Se incluyeron mujeres con diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de mama. Se excluyeron a pacientes que no contaban con estudio de IHC realizado, y también a aquellas que aún contando con IHC, no correspondían a inmunofenotipo triple negativo.

Todos los casos fueron revisados por un patólogo y un oncólogo.

Posteriormente, se realizó el análisis de los datos relevantes de la historia clínica para el estudio tales como la edad, estado menopaúsico, tamaño tumoral; tomando como punto de corte de 2.5 cm (lesión palpable), lado afectado, tipo y grado histológico. También se valoró la presencia de ganglios positivos para malignidad (rango de 5-10 ganglios como punto de corte).

Se estudió la expresión de Ki 67, tomando en cuenta un porcentaje de corte mayor y menor del 50% como índice de proliferación celular.

Se analizó la sobreexpresión de p53 tomando como punto de corte 50%, o ausencia del mismo para la correlación del grado histológico entre ellas y en forma



independiente.

Se realizó el cálculo de la prevalencia de cánceres de mama triple negativos, así como todas las variables clínicas, histopatológicas y de IHC. Se calculó el riesgo relativo para cada una de las variables.

Los análisis estadísticos se hicieron con el estadístico Chi cuadrada y riesgo relativo con el programa SPSS (Programa estadístico informático usado en las ciencias sociales).

## RESULTADOS

Un total de 297 casos de cáncer de mama fueron diagnosticados durante el período 2005-2010 en los Departamentos de Ginecología-Obstetricia y Patología del Hospital Español de México.

Se excluyeron 146 pacientes por no contar con estudio de IHC. De las 151 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y estudio de IHC se estudiaron 32 pacientes, que pertenecen a inmunofenotipo triple negativo, como se muestra en la cuadro I.

**CUADRO I.** Prevalencia de CMTN en el Hospital Español de México.

	Número de pacientes	Porcentaje
Total	297	100 %
Exclusión	265	89.3%
Estudiadas	32	10.7%

Las pacientes tuvieron un rango de edad entre 36 y 88 años con una media de 54 años.

Al momento del diagnóstico 15 mujeres fueron premenopáusicas (46.9%) y 17 pacientes postmenopáusicas (53.1%) cuadro II.

**CUADRO II.** Distribución de los casos por grupos de edad.

EDAD	30-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80	TOTAL
NUMERO DE PACIENTES	9	8	4	6	2	3	32

En relación al tamaño tumoral 59.3% de los casos tuvieron > 2.5 cm (n=19) y el 40.7% tuvieron tamaño < 2.5 cm (n=13).

La mama derecha se afectó en 20 pacientes (62.5%) y la mama izquierda en 12 pacientes (37.5%).

La estirpe histológica encontrada en las 32 pacientes (100% de los casos) fue ductal infiltrante y el grado histológico en todas fue grado III.

Para la expresión de Ki67 < 50%, se obtuvieron 6 pacientes que corresponde al 18.7%. Para la sobreexpresión >50 % fueron 26 pacientes (81.3%).

En cuanto a la sobreexpresión de la proteína p53 > 50% fue igual a 65.6% (n=21) y negativa en 34.4% (n=11).

Todo lo anteriormente expuesto se expone en el cuadro III.

**CUADRO III.** Características clínicas de la prevalencia de CMTN.

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>CMTN</b>	32	100%
<b>Edad</b>		
<50 años	15	46.9%
>50 años	17	53.1%
<b>Tamaño</b>		
<2.5 cm	13	40.7%
>2.5 cm	19	59.3%
<b>Lado afectado</b>		
Derecha	20	62.5%
Izquierda	12	37.5%
<b>Estirpe Histológica</b>		
Ductal	32	100%
Lobulillar	0	-
<b>Grado Histológico</b>		
I Y II	0	-
III	32	100%
<b>Expresión de Ki67</b>		
< 50%	6	18.7%
> 50%	26	81.3%
<b>Expresión de p53</b>		
Positiva >50%	21	65.6%
Negativa	11	34.4%

El riesgo relativo medido en las variables clínicas descritas se muestra en el siguiente cuadro (cuadro IV).

**CUADRO IV.** OR, Intervalos de confianza y valor p (significancia  $p < 0.05$ ).

VARIABLE	OR	IC 95%	P
<b>Edad</b>	1.8	0.73-4.71	0.188
<b>Tamaño tumoral</b>	1.6	0.67-4.07	0.275
<b>Lado afectado</b>	1.6	0.66-4.08	0.282
<b>Ki67</b>	12.1	4.03-36.3	0.0001
<b>p53</b>	0.48	0.12-1.9	0.306

No existió expresión  $>50\%$  para la Proteína p53 y la sobreexpresión de ambas proteínas se presentó en 11 casos (34.4%). Esto se muestra en el cuadro V.

**CUADRO V.** Asociación de las proteínas Ki67 y p53.

		Ki 67		Total
		$<50\%$	$>50\%$	
<b>Proteína p53</b> (Negativa)	n	6	15	21
	porcentaje	18.7%	46.9%	65.6%
( $>50\%$ )	n		11	11
	porcentaje		34.4%	34.4%
<b>Total</b>	n	6	26	32
	porcentaje	18.7%	81.3%	100%

La asociación de la Proteína de p53 y Ki67 de acuerdo al análisis realizado con Chi cuadrada, resultó significativa (0.049); sin embargo, tratándose de casillas con valores menores de 5, la prueba para analizarse es el Test exacto de Fisher con el cual no existe tal asociación (cuadro VI).

**CUADRO VI.** Chi cuadrada para asociación entre variables ( $p < 0.05$ ).

	Valor	Significancia a 2 colas	Significancia con Exacta Fisher (1 cola)	Significancia con Exacta Fisher (2 colas)
<b>Chi cuadrada de Pearson</b>	3.868	.049		
<b>Test exacto de Fisher</b>			.071	.060
<b>Casos Válidos</b>	32			

De las 32 pacientes con inmunofenotipo CMTN se analizó la presencia de 5-10 ganglios, de las cuales resultaron positivos para malignidad en 14 pacientes (43.5%) y negativos en 18 de ellas (56.2%). Se presenta en el cuadro VII.

**CUADRO VII.** Proporciones de ganglios encontrados por grupo.

Ganglios (5-10)	Positivos	Negativos	Total
<b>N</b>	14	18	32
<b>%</b>	43.5%	56.2%	99.7%

Se midió el riesgo relativo para la relación de ganglios positivos con sobreexpresión de p53 y Ki67, se muestra en el siguiente cuadro (cuadro VIII).

**CUADRO VIII.** OR y p valor para sobreexpresión > 50% de ambas proteínas con ganglios positivos.

<b>Ganglios Positivos (14 PACIENTES)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p valor</b>
Sobreexpresión >50% <b>p53</b>	17.9	2.46-131.26	0.004
Sobreexpresión >50% <b>Ki67</b>	0.50	0.06-4.15	0.521

## DISCUSIÓN

Los estudios de perfiles de expresión genética e IHC, llevados a cabo a lo largo de la última década, transformaron la clasificación morfológica de los tumores malignos mamarios hacia una clasificación molecular. <sup>[21,22]</sup> Se encontraron 4 subgrupos, expuestos ya en la introducción de este trabajo. Estos nuevos subgrupos han mostrado diferencias consistentes en la historia natural de cada grupo molecular.

En ningún caso se realizó la subclasificación del subtipo CMTN porque se requieren técnicas más especializadas para su diagnóstico que aún no están disponibles en nuestra Institución. El grupo de pacientes estudiadas de estos tumores se encuentran en el grupo más frecuente que es el Basal Like (BL).

La prevalencia reportada en la literatura para tumores con inmunofenotipo triple negativo varía desde 11.9% hasta un 25%; en nuestro Hospital fue del 10.7%. Un artículo de Lara-Medina et al, del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) reporta una prevalencia de 23.1% en pacientes mexicanas. <sup>[27]</sup>

En Latinoamérica existen series publicadas, una de ellas por Vallejos et al, en una serie de 1198 pacientes con cáncer de mama encontrando una prevalencia del 21.3% para tumores BL. <sup>[28]</sup>

En el presente estudio, las pacientes mayores de 50 años, y con un tamaño tumoral mayor o igual de 2.5 cm tienen un riesgo relativo de 1.8 y 1.6 veces respectivamente, de padecer CMTN a pesar de no representar estadísticamente un valor de p significativo por ser un grupo pequeño.



En relación con la edad, la literatura menciona que este tipo de cáncer es más común en mujeres menores de 40 años, comparado con cáncer hormono-positivo que es más frecuente en las mujeres postmenopáusicas. En un estudio el riesgo atribuible de CMTN fue dos veces mayor en mujeres menores de 40 años comparados con mujeres mayores de 40 años. <sup>[29]</sup>

Por otro lado, aún no se cuenta con reportes en relación al lado de la mama afectada, en nuestros resultados el lado derecho tuvo un mayor riesgo (1.6 veces).

Los cánceres triple negativo de esta investigación, fueron tumores > 2.5cm como punto de corte, lo que correlaciona con otro estudio publicado por Dent y cols, el cual reporta tamaño tumoral > 2 cm al momento del diagnóstico, explicando su rápido crecimiento y su positividad de ganglios. Los tumores triple negativo evaluados en el estudio de Dent, comparten factores de mal pronóstico tales como tumores mayores de 2 cm y alto grado histológico; dicho hallazgo es similar al publicado en la literatura y encontrado análisis. <sup>[30]</sup>

Al respecto Livasy et al, encontraron alta correlación de tumores BL con ciertas características histológicas como alto grado nuclear presencia de mitosis e infiltrado linfocítico. <sup>[31]</sup> Aunque sabemos que el ser un CMTN no significa que obligatoriamente pertenezca a una estirpe histológica específica, en este estudio se observó que el 100% de los casos fueron ductales infiltrantes, en la escala de Scarff-Bloom-Richardson modificada por Elston -Ellis (8-9), clasificación de Nottingham alta y grado III, tal como menciona Carey y cols. <sup>[20]</sup>

En relación con la expresión de Ki67, útil en la medición de proliferación de expresión génica y como marcador en cáncer de mama precoz con inmunofenotipo triple negativo, en nuestra población se obtuvo significancia estadística, teniendo un riesgo mayor de 12.12 veces con dicho inmunofenotipo si la sobreexpresión es mayor al 50%.

En los resultados de este trabajo, el 81.3% (26 pacientes) tuvo sobreexpresión de más del 50% del Ki67 y una expresión menor al 50% en el 18.7% (6 pacientes). Es importante hacer mención que, a la fecha, no existe en la literatura un parámetro de porcentaje como línea de corte, para la sobreexpresión de Ki67 de mayor o menor riesgo para un pronóstico adverso. Existen controversias acerca del punto de corte para el estudio de la expresión de Ki67 en el diagnóstico de las pacientes con CMTN. Actualmente existen dos publicaciones una, realizada por Syed A y cols. publicada en el Congreso de Viena, Austria en Marzo de 2012, donde forman tres grupos de pacientes con CMTN con puntos de corte de expresión de Ki67, <20%, 20-50% y >50%, obteniendo como resultado el 56% de las pacientes con una sobreexpresión >50%.<sup>[32]</sup> Otra del grupo de Denkert C y cols. donde establecieron 3 grupos con diferentes porcentajes de parámetros de expresión de ki67: 0-15%, 15.1%-35% y >35%, encontrando una P (<0.0005) significativa para aquellas que se expresaban >35%.<sup>[33]</sup>

Ahora bien, un estudio retrospectivo en un centro de referencia universitario en Seúl Corea del Sur, reportó que 22% de 1136 pacientes con cáncer mamario

correspondieron al subtipo Triple Negativo, que se asoció con mayor positividad para el marcador tisular de proliferación sugiriendo mayor agresividad biológica.<sup>[16]</sup>

Otro estudio retrospectivo en México con 110 pacientes reportó 15% de los casos de cáncer mamario en la categoría triple negativo y reportó sobreexpresión de Ki67.<sup>[17]</sup>

Las conclusiones de estos estudios, es que el Ki67 tiene un peso muy importante dentro de este tipo de cánceres, así como en la detección de pacientes con cáncer mamario precoz (pacientes menores de 35 años) y demuestra la agresividad biológica de los mismos.

Nuestros resultados muestran la expresión de la Proteína p53 tuvo sobreexpresión mayor al 50% en 21 pacientes que corresponde a 65.6%. Sin embargo, el riesgo relativo no es mayor de 1, por lo que no representa un factor de riesgo pronóstico en los CMTN. Este resultado puede verse afectado por el pequeño tamaño de la muestra en esta tesis. Olaya menciona un porcentaje del 13-82% según la estirpe molecular.<sup>[14]</sup>

Los cánceres de mama Triple Negativo se caracterizan por tener una alta tasa de aberraciones genéticas en el p53, aunque este porcentaje varía de acuerdo al subtipo molecular.

En este estudio se encontró sobreexpresión de la Proteína p53 y Ki67 >50% en 11 pacientes (34.4%), al realizar el análisis de los datos con Chi cuadrada resultando significativo, pero con el Test exacto de Fisher (que es la prueba que en este caso debió aplicarse por encontrar casillas con valores

menores de 5) no existe tal significancia estadística, debido a que nuestra muestra es pequeña. Esta asociación no está reportada en la literatura, y es probable que en un futuro sea reportada como factor de mal pronóstico.

En las 14 pacientes que presentaron ganglios axilares positivos a malignidad, se correlacionó con la sobreexpresión de p53, lo cual representa un factor de riesgo de 17.9 veces. En la literatura se menciona que la asociación de la simple expresión de p53 y ganglios positivos malignos, representa un peor pronóstico y mayor recurrencia.

Sin embargo, la sobreexpresión de Ki67 asociado a presencia de ganglios axilares positivos no representa ningún factor de riesgo, ni tampoco tiene un significado estadístico. El trabajo de Gerson y cols., estudió pacientes con CMTN con diferentes subtipos moleculares en relación al estado ganglionar axilar, p53, Ki67, tiempo de recurrencia y sobrevida. Ellos reportan que los CMTN se asociaron a proliferación aumentada por la expresión de Ki67, pero no se correlacionaron ganglios positivos con dicho índice. En cambio, la expresión de p53 sí se asoció con ganglios axilares positivos; esto establece mayor recurrencia y de mortalidad. <sup>[17]</sup>

## CONCLUSIONES

La prevalencia que se obtuvo en este estudio fue de 10 % menor a la reportada en la literatura mundial.

La media de edad y el estado postmenopáusico en este estudio no son considerados, como factores de riesgo para la presentación de CMTN.

En esta tesis, el tamaño tumoral mayor o igual a 2.5cm y el que la mama derecha sea la afectada resultaron ser factores de riesgo en el diagnóstico de CMTN.

El mayor porcentaje de estos tumores son ductales infiltrantes y con un grado histológico poco diferenciado.

La sobreexpresión de Ki67 es un marcador de proliferación celular que se correlaciona con alto grado histológico, tamaño tumoral, negatividad a receptores pero no con metástasis ganglionares.

La presencia de las Proteínas p53 y Ki67 se sabe que son clínicamente significativas, aunque en esta investigación estadísticamente no lo fueron, muy probablemente debidos al tamaño de la muestra. Se necesitará un grupo mayor de casos a estudiar para que esta asociación aparezca estadísticamente como factor específico de pronóstico y respuesta al tratamiento corroborando su utilidad para una mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

En otro de nuestros resultados, la mayoría de pacientes que cursan con CMTN tienen una sobreexpresión de la Proteína p53 y esto se asoció con grado histológico alto y presencia de ganglios positivos para malignidad.

A futuro, sería muy interesante que se puedan llegar a definir inmunofenotipos con diferencias en las variables de interés pronóstico, que sirvan como guía para diseñar otros estudios que permitan encontrar diferencias en la supervivencia global y libre de enfermedad, e incluso que definan un valor predictivo de respuesta a tratamientos.

Para mejorar los resultados en la enfermedad de triple negativo se requerirá una mayor comprensión de los objetivos de la biología molecular, IHC y la farmacología en este subtipo.

Lo encontrado en este estudio realizado en el Hospital Español de México el tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal con inmunofenotipo triple negativo, lo cual se correlaciona con resultados similares en la literatura mundial.

El factor independiente de sobreexpresión de Ki67 se corroboró como factor de mal pronóstico, y así mismo, la sobreexpresión de la Proteína p53, se correlaciona con un alto grado histológico y presencia de ganglios positivos a malignidad, como está descrito en la literatura mundial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Robles S, Galani E. El cancer de mama en america latina y el caribe. Rev panam salud publica. 2012;12:141-3.
2. García O, Beltrán M, Cano M, Villamizar V, Arias A. Cohort Description of Patients with Triple-Negative Basal-Like Subtype Breast Cancer Treated at the National Cancer Institute and the San José Hospital from 2006 to 2008. Rev Colomb Cancerol. 2012;16(2):91-9.
3. Stead L, Sobieraj E, Chi D, Westrup J, Charlot M, Lee J, King T and Rosenberg C. Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index. Breast Cancer Research. 2009;11(R18):1-10.
4. Pérez V. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. Cancerología. 2008;3:7-17.
5. Cross CK, Harris, Recht A. Race, socioeconomic status, and breast carcinoma in the U.S: what have we learned from clinical studies. Cancer. 2002;95:1988-99.
6. Rose DP, Royak-Schaler R. Tumor biology and prognosis in black breast cancer patients: a review. Cancer Detect Prev. 2001;25:16-31.
7. Vona-Davis L, Hazard H, Howard-McNatt M, Adkins F, Partin J, and Hobbs G. Triple-Negative Breast Cancer and Obesity in a Rural Appalachian Population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(12):3319-24.
8. Stebbing J, Ellis P, Tutt A. PARP inhibitors in BRCA1-/BRCA2-associated and triple-negative breast cancers. Future Oncol. 2006;6(4):485-6.
9. Diccionario Ginecologico. Ed Panamericana. Madrid, 2010.
10. Chae B, Seong B, Lee A, Chan W, Jin Y, Joo B. P53 as a Specific Prognostic Factor in Triple-negative Breast. Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2009;39(4):217-24.
11. Linderholm B, Johansson H, Elmberger G, Skoog L, Lehtio J, Lewensohn R. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with operable triple-negative breast cancer. Annals of Oncology. 2009;20:1639-46.
12. Agnieszka K, Witkiewicz C, Dasgupta G, Sammons S, Ozlem E. Loss of stromal caveolin-1 expression predicts poor clinical outcome in triple negative and basal-like breast cancers. Cancer Biology & Therapy. 2010;10(2):135-43.
13. Gerdes J, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 1983;31:13-20.
14. Olaya E. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas. 2010;15(4):228-36.
15. Unhlehopp M.B. Her 2 in Breast Cancer: What does it mean. 2002. <http://www.medscape.com/Medscape/treatmentupdate/2000/tu02/public/toc-tu02.html>.
16. Rhee J, Oh S. Does triple-negative breast cancer (TNBC) have distinct clinicopathologic characteristics and prognostic significance?. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007;25(18):21-88.
17. Gerson R, Alban L. Time to recurrence and survival in triple negative early-stage breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(18s):21151.
18. Naish S, Familo A. Handbook: Immunohistochemical Staining Methods. Dako Corporation. 1989;1(1):109-23.

19. Sotiriou C, McShane L. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;9(100):10393-8.
20. Carey I, Viale G, Gianni D, Gianni. Triple-Negative breast cancer: disease entity or title of convenience. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2010;7:683-92.
21. Lluch A. Hacia una medicina personalizada del cáncer de mama: Importancia de la clasificación molecular del tumor. *An R Acad Med Comunitat Valenciana*. 2012;12:1-23.
22. Perou C, Eisen M, Van de Rijn M. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
23. Prat A, Perou C. Mammary development meets cancer genomics. *Nat Med*. 2009, August;15(8):842-4.
24. Yoon S, Eun J, Hyoung D, Hoon H, Jung H, Ha K, Hee M. Favorable response to doxorubicin combination chemotherapy does not yield good clinical outcome in patients with metastatic breast cancer with triple-negative phenotype. *BMC Cancer*. 2010;10:527-34.
25. Geisler S, Aas T, Johnsen H, Fluge O, Haugen D. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:2505-12.
26. O'Shaughnessy J, Pippen J. Irinotecan plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):205-14.
27. Lara-Medina F, Perez V, Saavedra D. Triple-negative breast cancer in hispanic patients: High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011;117:3658-69.
28. Vallejos C, Cruz W. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clinical Breast Cancer*. 2010;10:294-300
29. Choi Y, Park S. Triple-negative, basal-like, and quintuple-negative breast cancers: better prediction model for survival. *BMC Cancer*. 2010;10:507.
30. Dent R, Pritchard K, Hanna W, Kahn H, Sawka C. Resultados de la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico: implicaciones para la práctica clínica cáncer de mama. *Clin* 2009;9(1):29-33.
31. Livasy C, Nanda R, Tretiakova M, Olopade O, Moore D. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;2:264-71
32. Syed A, Sandhu K, Jader S, Al Sam S, Sundaresan V, Singer J, Jenkins S. Distribution of Ki-67 in breast cancer patients and its correlation with clinicopathological factors. *Elsevier*. 2012;3.
33. Denkert CB, Müller B, Eidmann H, Eiermann W. Ki67 levels in pretherapeutic core biopsy as predictive and prognostic parameters in the neoadjuvant Gepartrio trial. *Cancer Research*. 2012;72(24):102.